

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

Greice Tabarelli

**Síntese de tioéteres alílicos a partir de álcoois alílicos e tióis  
sem o uso de solvente e catalisadores sob irradiação de  
micro-ondas**

Florianópolis  
2012



GREICE TABARELLI

**Síntese de tioéteres alílicos a partir de álcoois alílicos e tióis  
sem o uso de solvente e catalisadores sob irradiação de  
micro-ondas**

Dissertação apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em Química  
da Universidade Federal de Santa Catarina,  
como requisito parcial para obtenção  
do grau de Mestre em Química.

Área de concentração: Química Orgânica

Orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

Florianópolis  
2012

Catálogo na fonte pela Biblioteca Universitária  
da  
Universidade Federal de Santa Catarina

T112s Tabarelli, Greice

Síntese de tioéteres alílicos a partir de alcoóis alílicos e tióis sem o uso de solvente e catalisadores sob irradiação de micro-ondas [dissertação] / Greice Tabarelli ; orientador, Antonio Luiz Braga. - Florianópolis, SC, 2012.  
136 p.: il., tabs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas. Programa de Pós-Graduação em Química.

Inclui referências

1. Química. 2. Alcoóis. 3. Reações químicas. 4. Micro-ondas. 5. Tióis. I. Braga, Antonio Luiz. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título.

CDU 54

Greice Tabarelli

**Síntese de tioéteres alílicos a partir de álcoois alílicos e tióis  
sem o uso de solvente e catalisadores sob irradiação de  
micro-ondas**

Esta Dissertação foi julgada e aprovada para a obtenção do título  
de Mestre em Química no Programa de Pós-Graduação em  
Química da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis - SC, 27 de fevereiro de 2012.

---

Prof. Dr. Almir Spinelli

**Banca examinadora:**

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria da Graça Nascimento (UFSC)

---

Prof. Dr. Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues (UFSC)

---

Prof. Dr. Ricardo José Nunes (UFSC)

---

Prof. Dr. Antonio Luiz Braga (Orientador)



*A Deus e a Mãe Rainha...  
que sempre estiveram ao meu lado, nas minhas quedas,  
nas minhas fraquezas, nas lutas e controvérsias, vitórias e  
derrotas. Sei que, principalmente agora, estão ao meu lado.  
Obrigado por este presente que agora me oferecem.  
Obrigado por tudo que vi, ouvi e aprendi.  
Obrigado pela graça. Obrigado pela Vida!*





*Aos meus pais, Luiz e Rose...  
que me deram a vida e me ensinaram a vivê-la com  
dignidade, que jamais mediram esforços para  
me proporcionar uma educação de qualidade.  
O meu mais profundo reconhecimento e a minha  
admiração. A vocês é dedicado este trabalho.  
Amo vocês!*



*À minha irmã Cris...  
e acima de tudo grande amiga,  
que sempre me apoiou e me ajudou  
a ter forças para lutar com unhas e dentes pelos sonhos.  
Com certeza, esta conquista também é tua.  
Aquele frase!*



*Ao meu noivo, José Pedro...  
meu amigo, conselheiro,  
companhia de todas as horas, quer sejam  
elas boas ou más. Palavras jamais serão suficientes para  
expressar a minha gratidão por todo amor, carinho,  
incentivo, paciência e compreensão. Com certeza essa é  
uma, das muitas conquistas que juntos, iremos alcançar.  
Obrigado por tudo! Obrigado por existir!  
Te amo, para sempre!*



***Ao Professor Braga...**  
um agradecimento especial pelo carinho com que  
tem ensinado e orientado a todos os seus alunos.  
Obrigada pela oportunidade em fazer  
parte de seu grupo de pesquisa.  
Que Deus o ilumine sempre e o recompense  
por tanta dedicação!*





## AGRADECIMENTOS

*Aos ex-colegas, ou melhor, aos antigos colegas do tempo do Labselen Santa Maria: Anna Maria Deobald, Cristiane Yuriko Kawasoko, Devender Singh, Diego Souza, Eduardo E. Alberto, Fernanda Hernandez, Graciane Marin, Josimar Vargas, Kashif Gul, Letiére Soares, Patricia Foletto, Rafael S. da Silva, Ricardo S. Schwab, Salman Khan, Senthil Narayanaperumal.*

*Aos atuais colegas do Labselen Floripa: Daiane, Daniel, Eduardo, Fábio, Felipe, Giancarlo, Jamal, Jesus, Juliano, Luana, Marcelo (Cabelo), Rômulo, Tiago e Vanessa. A vocês, meus colegas, deixo um agradecimento especial em nome de nossa amizade e convivência diária.*

*Aos colegas do laboratório do Professor Marcus C. M. Sá e Antônio C. Joussef. Deixo registrado um agradecimento especial pela permissão ao uso do micro-ondas que muito colaborou em meu trabalho.*

*Aos colegas do laboratório do Professor Faruk que muito ajudaram, especialmente o aluno pós-doutorando José Ramon com a paciência e dedicação nos cálculos teóricos, bem como nas discussões do mecanismo da reação presente neste trabalho.*

*Aos colegas do laboratório do Professor Hugo A. Gallardo pela ajuda em todos os momentos.*

*A minha “mamãe Anna” por ter me orientado na iniciação científica. Obrigado por ensinar grande parte daquilo que hoje sei e por me incentivar a prosseguir na pesquisa.*

*Aos colegas de Santa Maria, Letiére e Cristiane, pela grande paciência, atenção e ajuda nas análises de RMN.*

*Ao Marcelo (Cabelo) e ao Rômulo pelo apoio, pela paciência e ajuda no desenvolvimento deste trabalho.*

*A família do meu noivo, Dona Rose, Sr. Onei, Ronei e Leonardo pela força e confiança que depositaram em mim. Amo vocês!*

*A tia Lise, que sempre foi o meu espelho... me ajudou e incentivou a estar aqui.*

*A tia Nina que sempre me apoiou e acreditou na minha capacidade e determinação na carreira e na vida. Tia, tu és o meu Anjo! Obrigado!*

*A Tia Lena, a Thais, a Letícia e ao Luiz Eduardo pela paciência, pelo carinho que me receberam e me acolheram por um mês em Canoas para desenvolver um curso em química na UFRGS.*

*Ao meu Vô Carlos e a minha vó Vera que me apoiaram e me ajudaram nesta caminhada.*

*A minha amiga e irmã, Janessa, pela força que recebi em todos os momentos. Tu és uma pessoa que só tenho a agradecer por existir e fazer parte da minha vida.*

*A minha amiga Jane, que sempre me ajudou mostrando que somos capazes de mover montanhas, basta confiar e apostar em si mesmo... apenas isso.*

*A minha grande amiga Camila, que durante o mestrado estive ao meu lado sempre, independentemente de qualquer coisa... só tenho a agradecer por ter te conhecido.*

*As minhas amigas de apartamento, Andressa e Silmara que me receberam muito bem e me escutaram desabafar, chorar, rir e brincar nesses dois anos.*

*Ao Jadir e a Greice, pelo trabalho eficiente frente a coordenação da pós-graduação.*

*Aos professores Oscar e Luciano, por sempre me receberem de braços abertos no laboratório, em Santa Maria.*

*Aos professores, membros da banca, pela disposição e por avaliarem este trabalho.*

*A todos os professores que convivi neste período de vida acadêmica, com certeza, se consegui estar aqui é graças a vocês.*

*As agências financiadoras FAPESC, CNPq, CAPES e INCT catálise pelas bolsas e auxílios concedidos.*

*A todas as pessoas que de certa forma me ajudaram a estar aqui, deixo o meu muito obrigado!*

*Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao  
tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana.*  
**Carl Jung**



## RESUMO

**Título: SÍNTESE DE TIOÉTERES ALÍLICOS A PARTIR DE ÁLCOOIS ALÍLICOS E TIÓIS SEM O USO DE SOLVENTE E CATALISADORES SOB IRRADIAÇÃO DE MICRO-ONDAS.**

Autora: Greice Tabarelli

Orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

No presente trabalho, desenvolveu-se uma nova metodologia ambientalmente adequada para a síntese de tioéteres alílicos a partir de tióis e álcoois alílicos. A metodologia desenvolvida não emprega catalisadores metálicos, aditivos ou solventes para promover a reação, e ocorre diretamente sobre o álcool alílico, sem a necessidade da transformação do álcool em um bom grupo abandonador. O aquecimento reacional é realizado através de irradiação de micro-ondas sendo este um processo ambientalmente adequado. Em geral, a metodologia mostrou-se eficiente na síntese dos tioéteres alílicos com rendimentos satisfatórios, variando de 21 a 88%. A estratégia sintética adotada se mostrou seletiva para determinados álcoois alílicos. Durante os testes observou-se que na síntese de alguns tioéteres alílicos houve a formação de mistura regioisomérica com diferentes proporções entre os regioisômeros. Em vista disso, foi desenvolvido um estudo teórico computacional utilizando o programa Gaussian 09 e Gauss View 5.0, o qual está baseado na Teoria do Funcional de Densidade (DFT) com o objetivo de explicar a seletividade destas reações e a proporção observada experimentalmente nas misturas regioisoméricas. Com base nos dados deste trabalho, foi possível propor um mecanismo que consiste em duas etapas sendo a primeira uma reação ácido-base entre o tiol e o álcool e a segunda uma reação de substituição nucleofílica unimolecular. Além disso, vale a pena ressaltar que a metodologia está de acordo com vários pontos da química verde, tais como: economia atômica, o não uso de solventes bem como a prevenção de resíduos.

**Palavras chaves:** álcool alílico, tiol, tioéter alílico, reação sem solvente, sem catalisador, micro-ondas.



## ABSTRACT

### **TITLE: SOLVENT- AND CATALYST- FREE SYNTHESIS OF ALLYLIC THIOETHERS FROM ALLYLIC ALCOHOL AND THIOLS UNDER MICROWAVE IRRADIATION**

Author: Greice Tabarelli

Adviser: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

This study aimed to develop a new environmentally adequate method for the synthesis of allylic thioethers from thiols and allylic alcohols. The methodology developed used no metal catalysts, additives or solvents to promote the reaction, and occurred directly on the allylic alcohol, with no need to transform the alcohol into a better leaving group. The heating reaction was carried out through microwave irradiation, which is a process environmentally adequate. In general, the methodology proved to be efficient in the allylic thioether synthesis with satisfactory yields ranging from 21 to 88%. The synthetic strategy adopted proved to be selective for certain allylic alcohols. During the testing was observed that the synthesis of some allylic thioethers showed the formation of regioisomeric mixture with different mixing ratios between the regioisomers. In view of this, we developed a computational-theoretical study using the program Gaussian 09 and Gauss View 5.0, which is based on the Density Functional Theory (DFT) in order to explain the selectivity of these reactions and the ratio observed experimentally in regioisomeric mixtures. Based on data from this study, a mechanism consisting of two stages being the first an acid-base reaction between the thiol and alcohol, and the second a unimolecular nucleophilic substitution reaction was possible to propose. Moreover, it is worth to note that the methodology was in agreement with several principles regarding Green Chemistry, such as atom economy, absence of solvents as well as waste prevention.

**Keywords:** allyl alcohol, thiol, allylic thioethers, solvent free, catalyst free, microwave.





## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Estrutura básica do tioéter alílico.....	37
<b>Figura 2</b> - Síntese enantiosseletiva. ....	37
<b>Figura 3</b> - Grupamento alílico. ....	38
<b>Figura 4</b> - Exemplos de compostos alílicos.....	39
<b>Figura 5</b> - Exemplos de carbocátions alílicos.....	39
<b>Figura 6</b> - Estabilização do carbocátion. ....	39
<b>Figura 7</b> - Cátion alila. ....	40
<b>Figura 8</b> - Radical alil. ....	40
<b>Figura 9</b> - Carbânions alílicos.....	41
<b>Figura 10</b> - Reação Tsuji-Trost utilizada em uma das etapas reacionais da síntese da Estricnina. ....	43
<b>Figura 11</b> - Intermediário carbocátion. ....	48
<b>Figura 12</b> – Subproduto.....	48
<b>Figura 13</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz) do composto <b>3b</b> , em $\text{CDCl}_3$ .....	77
<b>Figura 14</b> - Espectro RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3b</b> (ampliação na região de 4,75 a 5,00 ppm). ....	77
<b>Figura 15</b> - Espectro RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3b</b> (ampliação na região de 6,16 a 6,58 ppm) . ....	78
<b>Figura 16</b> - Espectro de RMN 2D-COSY do composto <b>3b</b> , em $\text{CDCl}_3$ .....	79
<b>Figura 17</b> - Espectro de RMN 2D-COSY do composto <b>3b</b> (ampliação na região de 4,5 a 7,6 ppm). ....	79
<b>Figura 18</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto <b>3b</b> , em $\text{CDCl}_3$ .....	80
<b>Figura 19</b> - Espectro de RMN-2D HSQC (400 MHz) do composto <b>3b</b> , em $\text{CDCl}_3$ . ....	81
<b>Figura 20</b> - Variação dos grupamentos $\text{R}^1$ e $\text{R}^2$ .....	81
<b>Figura 21</b> - Possíveis ataques do nucleófilo. ....	83
<b>Figura 22</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz) da mistura <b>3m+3'm</b> , em $\text{CDCl}_3$ .....	85
<b>Figura 23</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ da mistura <b>3m+3'm</b> (ampliação na região de 4,9 a 5,6 ppm). ....	86
<b>Figura 24</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ da mistura <b>3m+3'm</b> (ampliação na região de 6,3 a 6,7 ppm). ....	87
<b>Figura 25</b> - Espectro de RMN 2D-COSY (400 MHz) da mistura <b>3m+3'm</b> , em $\text{CDCl}_3$ . ....	88
<b>Figura 26</b> - Espectro de RMN 2D-COSY da mistura <b>3m+3'm</b> (ampliação na região de 4,5 a 6,8 ppm). ....	89

<b>Figura 27</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz) da mistura <b>3m+3'm</b> , em $\text{CDCl}_3$ .....	90
<b>Figura 28</b> - Espectro de RMN-2D HSQC (400 MHz) da mistura <b>3m+3'm</b> , em $\text{CDCl}_3$ .....	91
<b>Figura 29</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz) da mistura <b>3n+3'n</b> , em $\text{CDCl}_3$ .....	92
<b>Figura 30</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ da mistura <b>3n+3'n</b> (ampliação na região de 4,8 a 5,16 ppm).....	93
<b>Figura 31</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ da mistura <b>3n+3'n</b> (ampliação na região de 6,24 a 6,54 ppm).....	93
<b>Figura 32</b> - Espectro de RMN 2D-COSY (400 MHz) da mistura <b>3n+3'n</b> , em $\text{CDCl}_3$ .....	95
<b>Figura 33</b> - Espectro de RMN 2D-COSY da mistura <b>3n+3'n</b> (ampliação na região de 5,0 a 7,6 ppm).....	96
<b>Figura 34</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz) da mistura <b>3n+3'n</b> , em $\text{CDCl}_3$ .....	97
<b>Figura 35</b> - Espectro de RMN-2D HSQC (400 MHz) da mistura <b>3n+3'n</b> , em $\text{CDCl}_3$ .....	98
<b>Figura 36</b> - Espectro de RMN HSQC da mistura <b>3n+3'n</b> (ampliação na região de 2,05 a 2,8 ppm).....	99
<b>Figura 37</b> - Carbocátion formado. ....	99
<b>Figura 38</b> - Densidades dos intermediários carbocátions dos álcoois <b>1j</b> , <b>1l</b> e/ou <b>1m</b> .....	101
<b>Figura 39</b> - Densidades dos intermediários carbocátions dos álcoois <b>1n</b> e <b>1o</b> .....	102
<b>Figura 40</b> - Substituinte -OMe não planar ao sistema em conjugação. ....	104

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Variação do catalisador. ....	67
<b>Tabela 2</b> - Otimização da quantidade de nucleófilo e do tempo reacional. ....	69
<b>Tabela 3</b> - Condição ideal de solvente e temperatura. ....	70
<b>Tabela 4</b> - Utilização de aquecimento por irradiação de micro-ondas. ....	71
<b>Tabela 5</b> - Influência da potência e do tempo de reação para obtenção de <b>3a</b> . ....	72
<b>Tabela 6</b> - Influência da temperatura e quantidade de nucleófilo para obtenção de <b>3a</b> . ....	73
<b>Tabela 7</b> - Variação dos tióis. ....	74
<b>Tabela 8</b> - Variação dos álcoois alílicos. ....	82
<b>Tabela 9</b> - Variação álcoois alílicos <b>1p-r</b> . ....	83
<b>Tabela 10</b> - Densidade eletrônica calculada nos intermediários carbocátions dos álcoois alílicos não simétricos. ....	103



## LISTA DE ABREVIATÖES E SÍMBOLOS

$\delta$	Deslocamento químico
<b>COSY</b>	Homonuclear Correlation Spectroscopy (Correlação Espectroscópica Homonuclear)
<b>d</b>	Dubleto
<b>dd</b>	Duplo dubleto
<b>DFT</b>	Density Funcional Theory (Teoria do Funcional de Densidade)
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido
<b>HSQC</b>	Heteronuclear Single Quantum Coherence (Correlação Heteronuclear de Quantum Simples)
<b>J</b>	Constante de acoplamento
<b>m</b>	Multiplete
<b>M.O.</b>	Micro-ondas
<b>NBO</b>	Natural Bond Orbital
<b>RMN</b>	Ressonância Magnética Nuclear
<b>s</b>	Singleto
<b>t.a</b>	Temperatura ambiente
<b>TMS</b>	Trimetilsilano



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	33
1.1 Objetivo	34
1.2 Objetivos específicos	34
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b>	36
2.1 Compostos contendo enxofre	36
<b>2.1.1 Tioéter alílico</b>	37
2.2 Características dos substratos alílicos	38
<b>2.2.1 Carbocátions alílicos</b>	39
<b>2.2.2 Radicais alílicos</b>	40
<b>2.2.3 Carbânions alílicos</b>	41
2.3 Reações de substituição nucleofílica	41
<b>2.3.1 Reações de substituição nucleofílica em álcoois alílicos</b>	43
2.4 Reações sob irradiação de micro-ondas sem o uso de solventes	52
<b>3 METODOLOGIA</b>	58
3.1 Materiais e métodos	58
<b>3.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear</b>	58
<b>3.1.2 Rota-evaporadores</b>	58
<b>3.1.3 Micro-ondas</b>	58
<b>3.1.4 Solventes e reagentes</b>	58
<b>3.1.5 Cálculos teóricos</b>	59
3.2 Procedimentos experimentais	59
<b>3.2.1 Síntese dos álcoois alílicos</b>	59
3.2.1.1 Procedimento A - utilizado na síntese dos alcoóis (1l, 1m, 1n e 1o)	59
3.2.1.2 Procedimento B - utilizado na síntese do álcool (1j)	60
<b>3.2.2 Procedimento geral para a síntese dos tioéteres alílicos</b>	60
<b>4 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS</b>	67
4.1 Escolha do método da síntese de tioéteres alílicos	67
4.2 Variação dos tióis	74
<b>4.2.1 Discussão dos espectros de RMN de <math>^1\text{H}</math>, RMN de <math>^{13}\text{C}</math>, RMN 2D-COSY <math>^1\text{H}</math>-<math>^1\text{H}</math> e RMN HSQC do composto 3b</b>	76
4.3 Variação dos álcoois alílicos	81
<b>4.3.1 Discussão dos espectros de RMN de <math>^1\text{H}</math>, RMN de <math>^{13}\text{C}</math>, RMN 2D-COSY <math>^1\text{H}</math>-<math>^1\text{H}</math> e RMN HSQC da mistura regioisomérica (3m+3'm)</b>	84

<b>4.3.2 Discussão dos espectros de RMN de <math>^1\text{H}</math>, RMN de <math>^{13}\text{C}</math>, RMN 2D-COSY <math>^1\text{H}</math>-<math>^1\text{H}</math> e RMN HSQC da mistura regioisomérica (<math>3n+3'n</math>).....</b>	<b>92</b>
<b>4.3.3 Cálculos teóricos computacionais .....</b>	<b>99</b>
<b>4.4 Proposta de mecanismo reacional.....</b>	<b>105</b>
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS .....</b>	<b>108</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>110</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>118</b>



## 1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas têm-se observado grandes avanços na química de compostos organocalcogênicos. Esses compostos desempenham importante papel na química orgânica, atuando como reagentes úteis e versáteis em síntese<sup>1</sup> bem como em catálise assimétrica.<sup>2</sup>

Entre os compostos organocalcogênicos, encontram-se os compostos de enxofre que surgiram como uma excepcional classe com papéis fundamentais em processos biológicos. Basta considerar como exemplo a cisteína, um importante aminoácido. Estes compostos possuem atividades terapêuticas, que variam de agentes antivirais<sup>3</sup> e antitumorais<sup>4</sup> a suplementos alimentares naturais.<sup>5</sup> Além disso, o enxofre como integrante da dieta é um elemento essencial na nutrição humana, desempenhando funções na prevenção de problemas relacionados ao sistema locomotor, assim como na formação do coágulo sanguíneo.<sup>6</sup>

Existem diversos compostos organoenxofre, entre esses compostos, os tioéteres alílicos vem sendo alvo de estudos dos químicos orgânicos. Este interesse se justifica por os tioéteres alílicos serem considerados reagentes e/ou intermediários bastante úteis em síntese orgânica,<sup>7</sup> pois desempenham papéis importantes na química de metátese cruzada<sup>8</sup> e enantiosseletiva,<sup>9</sup> além de apresentarem propriedades antitumorais<sup>10</sup> e antifúngicas.<sup>11</sup>

Uma das rotas sintéticas mais empregadas para a obtenção destes compostos são reações de substituição nucleofílica em álcoois alílicos ou derivados, utilizando principalmente catalisadores metálicos.<sup>12</sup> No entanto, muitos métodos existentes para sintetizar tioéteres requerem o uso de compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados,<sup>13</sup> e acetatos e/ou carbonatos alílicos.<sup>14</sup> Neste contexto, a substituição direta em álcoois alílicos poderia ser considerada um processo ideal devido a ampla disponibilidade de matérias-primas e a geração de água como subproduto. Os recentes avanços nesse campo são baseados no uso de complexos de metal de transição como por exemplo, Ru<sup>15</sup> e Au.<sup>16</sup>

Contudo, apesar de uma ampla variedade de nucleófilos serem usados neste tipo de reação, o emprego de nucleófilos de enxofre tem sido escasso. Isto se deve principalmente ao fato de que muitas vezes o enxofre se coordena aos metais que estão

atuando como catalisadores da reação tornando-os não reativos.<sup>17</sup>

O desenvolvimento deste tipo de síntese, na qual minimizem o uso de ácidos ou outros aditivos, bem como a utilização de catalisadores não tóxicos e de baixo custo permanece como um dos principais objetivos da química orgânica moderna. Além disso, a preocupação em substituir ou não utilizar solvente em reações também se faz necessário para um menor impacto ambiental.

Tendo em vista as importantes aplicações de compostos organosulfurados, tanto em relação as suas atividades biológicas, quanto na sua aplicabilidade sintética, foi planejado para esse trabalho a síntese de tioéteres alílicos a partir de álcoois alílicos e tióis, sem o uso de solvente e catalisador.

### 1.1 Objetivo

O objetivo inicial do trabalho está baseado na síntese de tioéteres alílicos a partir de álcoois alílicos e tióis sob aquecimento convencional, fazendo o uso de solventes, bem como de catalisador. No entanto, devido aos resultados obtidos durante os primeiros testes, decidiu-se pelo não emprego de catalisadores e de solvente utilizando aquecimento sob irradiação de micro-ondas.

Então, levando em consideração os princípios da química verde, os quais consistem na economia atômica, redução de solventes e auxiliares, bem como eficiência energética, foi proposto uma metodologia mais limpa na síntese de tioéteres alílicos, utilizando apenas álcoois alílicos e tióis como reagentes sem o uso de solventes e de catalisador sob irradiação de micro-ondas.

### 1.2 Objetivos específicos

- ✓ Promover a reação de álcoois alílicos com diferentes tióis na presença e ausência de solvente, bem como de catalisadores.
- ✓ Aperfeiçoar diversos parâmetros e condições reacionais, tais como tempo, quantidade de reagentes, temperatura e potência do micro-ondas.
- ✓ Sintetizar uma série de tioéteres alílicos, após definidas as melhores condições reacionais.

- ✓ Propor o mecanismo da reação.
- ✓ Caracterizar os compostos por RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , RMN-2D COSY Homonuclear  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  e RMN-2D Heteronuclear HSQC  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ .

Para fins de situar o leitor, a presente dissertação está dividida em 6 Capítulos: no **Capítulo 1**, encontra-se a introdução, bem como objetivo e objetivo específico do trabalho; no **Capítulo 2**, será apresentada uma revisão sobre a importância dos tioéteres alílicos, além de uma análise geral das rotas sintéticas já propostas para sua obtenção; no **Capítulo 3**, serão descritos os procedimentos experimentais; no **Capítulo 4**, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização desse trabalho; no **Capítulo 5** serão apresentadas as conclusões e perspectivas do trabalho e no **Capítulo 6** estará presente a bibliografia utilizada.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

A partir da década de 30, os compostos organocalcogênios começaram a despertar a atenção dos químicos orgânicos em virtude da descoberta de suas aplicações sintéticas e de suas propriedades biológicas.<sup>18</sup> Os átomos de calcogênios são facilmente introduzidos e eliminados de moléculas orgânicas e apresentam propriedades específicas, tais como estabilização de carbocátions e carbânions gerados nos átomos de carbono aos quais estão ligados. Assim, eles são amplamente utilizados como intermediários em síntese orgânica, tornando essas espécies úteis à síntese de substratos e moléculas funcionais complexas.<sup>19</sup>

Dada à importância dessa classe de compostos, destacam-se abaixo algumas propriedades dos compostos organoenxofre, os quais serão o foco deste trabalho.

### 2.1 Compostos contendo enxofre

O enxofre é conhecido desde a antiguidade, quando Homero, no século IX a.C., já recomendava o seu uso para o tratamento de doenças. Aproximadamente no século XII, os chineses inventaram a pólvora, uma mistura explosiva de nitrato de potássio ( $\text{KNO}_3$ ), carbono e enxofre.

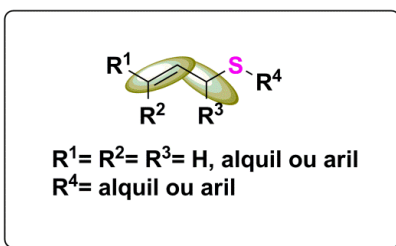
Adicionalmente, o enxofre é encontrado em muitas substâncias naturais.<sup>20</sup> Este fato, despertou o interesse dos químicos para a síntese de compostos contendo esse elemento e, conseqüentemente, foram descobertas várias propriedades importantes dos compostos organoenxofre. Dentre essas propriedades, pode-se destacar a relativa facilidade com que o átomo de enxofre estabiliza carga negativa,<sup>21</sup> bem como carga positiva em um átomo de carbono em posição  $\alpha$ .

Os aminoácidos cisteína, metionina, homocisteína e taurina contém enxofre em suas estruturas. Diferentemente do enxofre inorgânico, o enxofre dos alimentos não é tóxico, seu excesso é eliminado pela urina e a sua deficiência retarda o crescimento. Além disso, compostos organoenxofre são usados em múltiplos processos industriais como, por exemplo, na produção de ácido sulfúrico, vulcanização da borracha, além de usos como fungicida e fertilizante.

Nos últimos anos, entre os compostos organoenxofre, a síntese de tioéter alílico vem ganhando um grande destaque, uma vez que esses compostos são importantes reagentes e/ou intermediários na síntese orgânica.<sup>22</sup>

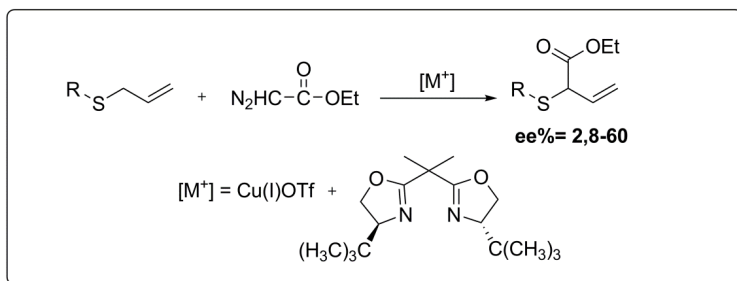
### 2.1.1 Tioéter alílico

Os tioéteres alílicos são compostos orgânicos com estrutura semelhante aos éteres, diferenciando-se na composição molecular, pela substituição do oxigênio pelo enxofre. Além disso, a principal característica desses compostos é a presença da unidade alílica, C=C-C-, ligado ao átomo de enxofre, como mostrado na Figura 1.



**Figura 1** - Estrutura básica do tioéter alílico.

Atualmente, os tioéteres alílicos são chamados de “substratos privilegiados” na química de metátese cruzada,<sup>8</sup> bem como em síntese enantiosseletiva<sup>9</sup> (Figura 2). Além disso, estudos revelaram propriedades antitumorais<sup>10</sup> e antifúngicas<sup>11</sup> desses compostos.



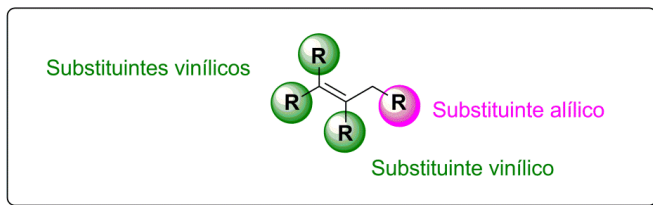
**Figura 2** - Síntese enantiosseletiva.

A principal metodologia para a síntese deste tipo de substrato é através da reação de substituição nucleofílica em álcoois alílicos.<sup>23</sup> No entanto, pelo fato da hidroxila ser um péssimo grupo abandonador faz-se necessário a utilização de catalisadores ou a transformação desta em um bom grupo abandonador.<sup>24</sup> Embora, estas metodologias sejam bem estabelecidas para nucleófilos de carbono, nitrogênio e oxigênio, o estudo com nucleófilos de enxofre ainda é pouco explorado.<sup>25</sup>

## 2.2 Características dos substratos alílicos

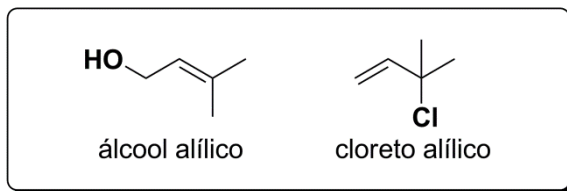
O grupo  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2-$  é conhecido como “alila”, considerado tanto um nome usual como um nome permitido pela IUPAC. “Alila” é derivado do nome botânico do alho (*Allium sativum*), pois em 1892 verificou-se que o principal componente obtido da destilação do óleo de alho era o composto  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{SSCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$  (1,2-dialilsulfano). Então, o grupamento  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2-$  foi nomeado “alila”.<sup>26</sup>

O termo “alílico” se refere a unidade básica  $\text{C}=\text{C}-\text{C}$ . Os carbonos hibridizados em  $\text{sp}^3$  são chamados de carbonos alílicos, por sua vez, o substituinte que estiver ligado a este carbono se chamará de substituinte alílico. Por outro lado, os carbonos hibridizados em  $\text{sp}^2$  de uma ligação dupla são chamados carbonos vinílicos, e os substituintes ligados a qualquer um deles são referidos como substituintes vinílicos,<sup>26</sup> conforme mostrado na Figura 3.



**Figura 3** - Grupamento alílico.

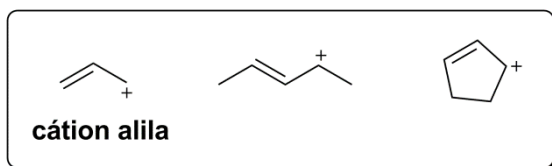
“Alílico” é frequentemente usado como um termo geral para as moléculas que tem um grupo funcional em uma posição alílica.<sup>26</sup> Na Figura 4, os seguintes compostos representam um álcool alílico e um cloreto alílico respectivamente.



**Figura 4** - Exemplos de compostos alílicos.

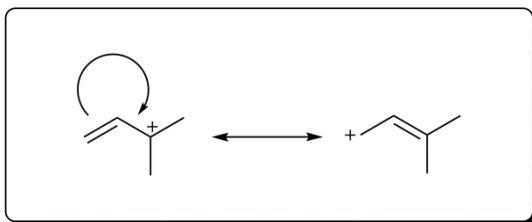
### 2.2.1 Carbocátions alílicos

Os carbocátions alílicos são carbocátions em que a carga positiva está em um carbono alílico.<sup>26</sup> Na Figura 5, há exemplos deste tipo de carbocátion, sendo que o cátion alila é o mais simples desta classe.



**Figura 5** - Exemplos de carbocátions alílicos.

Observa-se que, na estrutura de um carbocátion alílico há a presença de um grupo vinil, o qual consegue estabilizar o carbocátion formado devido a presença de elétrons  $\pi$ .<sup>26</sup> Desta maneira, a carga positiva é dispersa com eficiência devido à deslocalização desses elétrons  $\pi$  (Figura 6).



**Figura 6** - Estabilização do carbocátion.

É importante ressaltar que a carga positiva é compartilhada pelos dois carbonos finais da unidade alílica  $C=C-C^+$ , o carbono do centro desta unidade não carrega carga positiva em nenhum dos híbridos de ressonância (Figura 6). Então, pode-se concluir que em um carbocátion alílico, os carbonos finais possuem um grande potencial para um possível ataque nucleofílico devido a presença da carga positiva.<sup>26</sup>

A título de exemplo, a Figura 7 representa o cátion alila  $CH_2=CH-CH_2^+$ . Nota-se que os carbonos terminais são equivalentemente substituídos, e assim, cada um tem exatamente a metade de uma unidade de carga positiva.

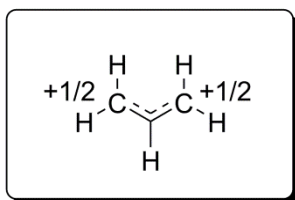


Figura 7 - Cátion alila.

### 2.2.2 Radicais alílicos

Assim como o carbocátion alil, o radical alílico também é estabilizado por deslocalização de elétrons,<sup>26</sup> conforme mostra a Figura 8.

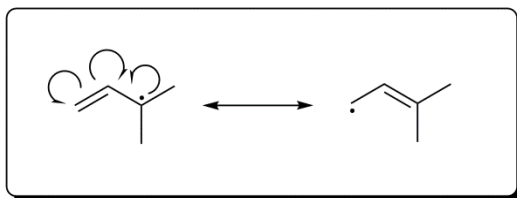


Figura 8 - Radical alil.

O radical alílico é um sistema conjugado em que três elétrons estão deslocalizados entre três carbonos. O elétron não emparelhado tem a mesma probabilidade de ser encontrado em



qualquer um dos dois carbonos finais do grupamento alílico. Reações que geram radicais alílicos ocorrem mais facilmente do que aquelas que envolvem simples radicais alquila, devido a estabilidade do sistema conjugado.<sup>26</sup>

### 2.2.3 Carbânions alílicos

O ânion alílico também é estabilizado por deslocalização de elétrons. Os quatro elétrons estão deslocalizados pelos três carbonos do sistema alílico. Os elétrons mais reativos são encontrados nos dois carbonos finais do sistema alílico,<sup>26</sup> conforme demonstrado na Figura 9.

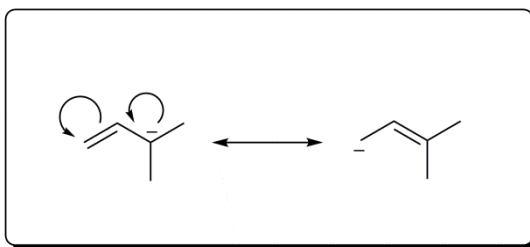
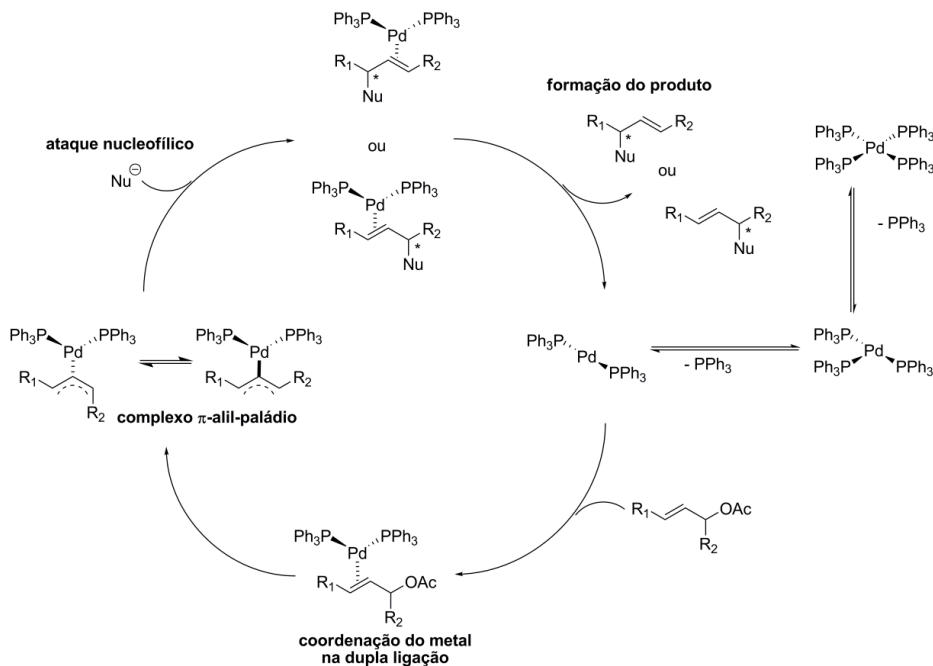


Figura 9 - Carbânions alílicos.

## 2.3 Reações de substituição nucleofílica

Nas últimas décadas, uma das metodologias mais populares entre os químicos orgânicos sintéticos, onde há a utilização de substratos alílicos e nucleófilos de nitrogênio, carbono ou oxigênio é a reação conhecida como Tsuji-Trost. Esta reação é catalisada por paládio e durante o ciclo catalítico há a formação de um complexo  $\pi$ -alil-paládio devido a coordenação deste metal com a ligação dupla do grupamento alílico. Em seguida, ocorre o ataque nucleofílico no complexo  $\pi$ -alil-paládio (Esquema 1).

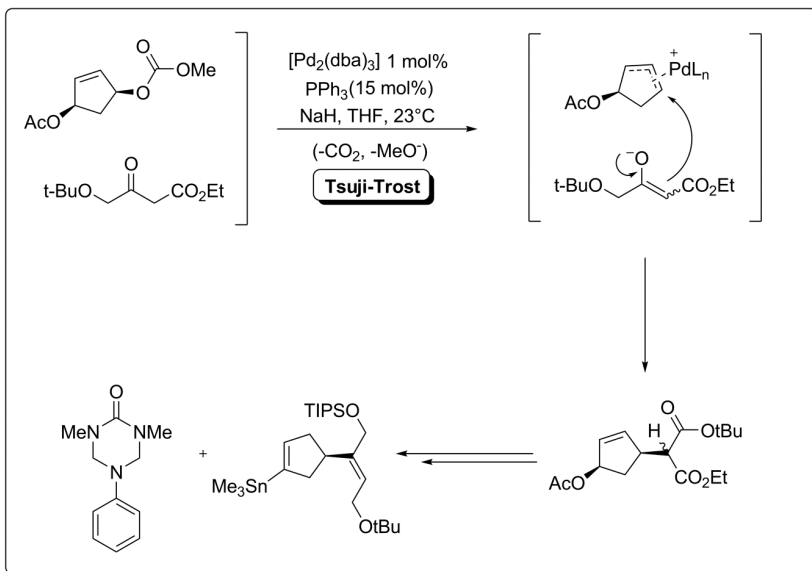


Esquema 1.

Esta reação foi a primeira demonstração de que uma espécie alílica, neste caso acetato alílico, coordenada a um metal age como eletrófilo, pois durante décadas de pesquisa a espécie alílica foi dita como nucleófilo.<sup>27</sup> É importante salientar que na reação Tsuji-Trost vários heteroátomos podem atuar como nucleófilos.

Esta metodologia foi descrita inicialmente por Tsuji e colaboradores.<sup>28</sup> Após alguns anos, teve sua versão catalítica pesquisada principalmente pelo grupo de Trost.<sup>29</sup>

Em 1993 Overman e colaboradores<sup>30</sup> utilizaram a reação de Tsuji-Trost na síntese total do enantiômero natural da Estricnina, mostrada na Figura 10.

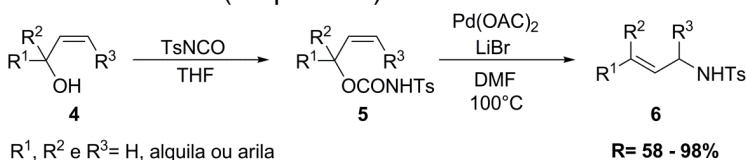


**Figura 10** - Reação Tsuji-Trost utilizada em uma das etapas reacionais da síntese da Estricnina.

### 2.3.1 Reações de substituição nucleofílica em álcoois alílicos

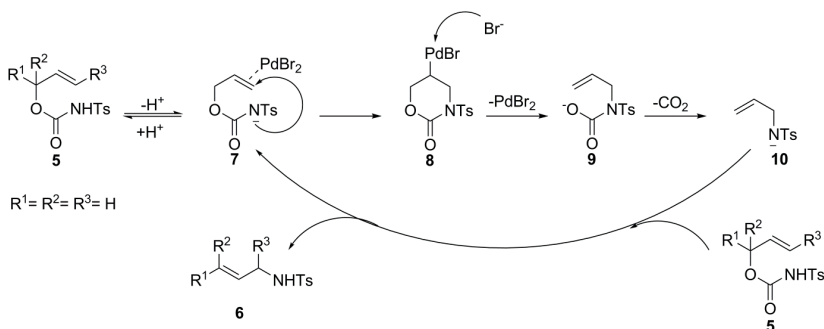
Como mencionado anteriormente, reações de substituição nucleofílica em álcoois alílicos são difíceis, pois a hidroxila é um péssimo grupo abandonador necessitando a utilização de catalisadores ou a transformação desta em um bom grupo abandonador como estratégia de síntese para que a reação possa ocorrer.

No ano 2000, Lu e colaboradores<sup>31</sup> obtiveram regio e estereosseletivamente *N*-tosil aminas alílicas a partir de uma reação “one pot” utilizando um álcool alílico, isocianato de toсила e paládio (II) como catalisador obtendo os produtos em rendimento moderados a ótimos (Esquema 2).



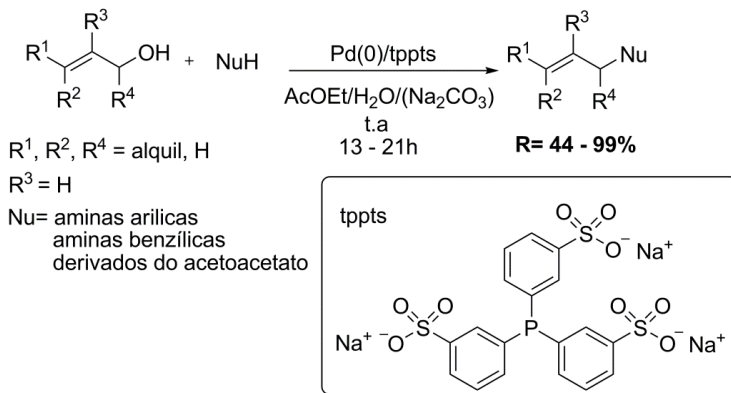
**Esquema 2.**

Neste trabalho, é sugerido que o mecanismo da reação ocorra através de uma  $S_N2'$  seguida de uma descarboxilação. Nesta proposta, primeiramente o composto **5** perde um hidrogênio formando o ânion **7**. Este ânion nitrogênio ataca a ligação dupla que está ativada pela coordenação do paládio (II) obtendo-se o intermediário **8**. Após uma  $\beta$ -eliminação assistida por íons brometos leva ao intermediário **9**. Este, por sua vez, sofre uma descarboxilação espontânea formando o intermediário **10**. Esse intermediário captura o hidrogênio ácido do composto **5** formando o produto **6** e o intermediário **7**, o qual recomeçará o ciclo catalítico (Esquema 3).



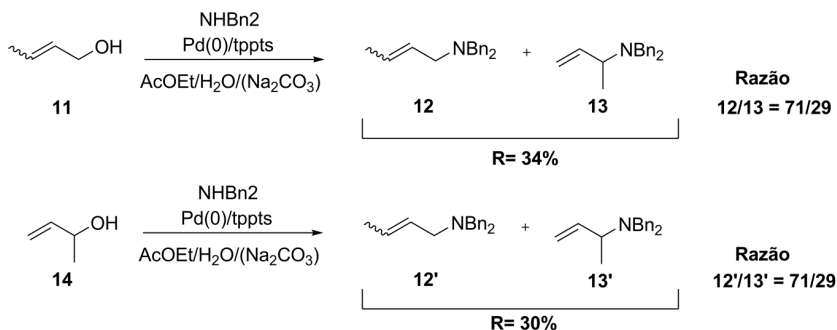
**Esquema 3.**

Em 2004, Oshima e colaboradores<sup>32</sup> utilizaram um sistema bifásico  $AcOEt/H_2O$ , o qual permitiu o uso de álcoois alílicos diretamente na reação tipo Tsuji-Trost utilizando paládio (0) como catalisador e nucleófilos de nitrogênio e carbono levando a formação dos produtos em bons rendimentos (Esquema 4).



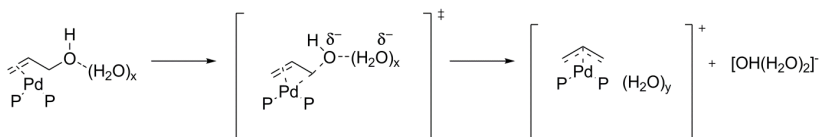
Esquema 4.

Na síntese foi observada a formação de mistura regioisomérica quando foi utilizado álcoois alílicos não simétricos como eletrófilo (Esquema 5).



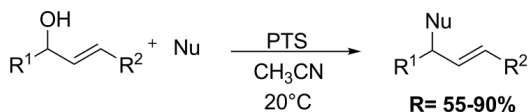
Esquema 5.

Com o objetivo de comprovar o mecanismo, foi isolada a espécie  $\pi$ -alil-paládio utilizando apenas água deuterada como solvente sem a presença do nucleófilo. Com isso, concluiu-se que a água ativa o álcool alílico através da hidratação do grupamento hidroxila, além disso, o íon hidróxido é estabilizado devido a solvatação da água (Esquema 6).



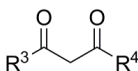
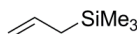
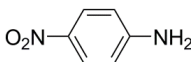
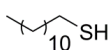
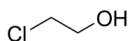
Esquema 6.

No ano de 2006, Sanz e colaboradores<sup>33</sup> utilizaram o ácido *p*-tolueno sulfônico (PTS), um ácido de Bronsted, como catalisador da reação de substituição nucleofílica em álcoois alílicos com nucleófilos de carbono, oxigênio, nitrogênio e enxofre obtendo produtos com rendimentos satisfatórios (Esquema 7).

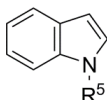


R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>= H, Me ou Ph

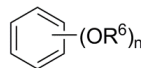
Nu:



R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>= Me, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, OEt



R<sup>5</sup>: Me ou H

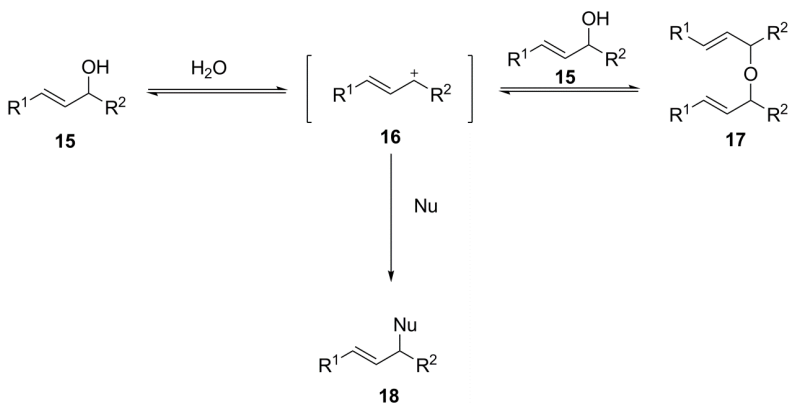


R<sup>6</sup>: 1,3,5-(OMe)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>  
1,2,3-(OMe)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>  
C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>OH

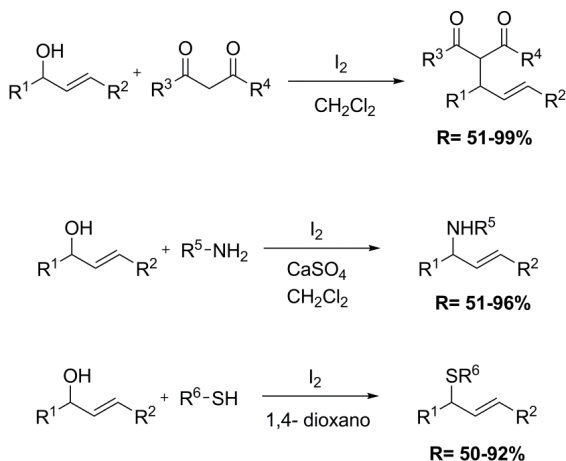
Esquema 7.

Neste trabalho, obteve-se mistura de regioisômeros ao ser utilizado álcoois não simétricos como eletrófilo. Em alguns exemplos, foi verificada a presença de subprodutos, resultado da reação entre moléculas do álcool alílico utilizado.

Baseado nos resultados, concluiu-se que, provavelmente há a formação de um intermediário carbocátion **16** estabilizado. No mecanismo proposto, há um equilíbrio entre o carbocátion **16** e o intermediário **17**.<sup>34</sup> O ataque nucleofílico ocorre no carbocátion **16** formando o produto **18** (Esquema 8).

**Esquema 8.**

Chan e colaboradores<sup>35,36,37</sup> desenvolveram uma estratégia sintética na qual se faz uso de iodo ( $\text{I}_2$ ) como catalisador em reações de substituição nucleofílica em álcoois alílicos empregando nucleófilos de carbono, nitrogênio e enxofre (Esquema 9). Nestes trabalhos, os rendimentos dos produtos foram satisfatórios e também houve a formação de uma mistura regioisomérica com álcoois não simétricos como eletrófilos.



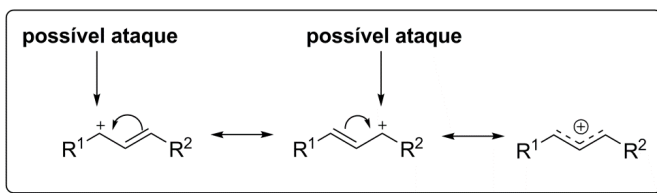
$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$  = alquila, arila

$\text{R}^5$  =  $\text{SO}_2\text{Ar}$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^2$

$\text{R}^6$  = H, alquila, arila

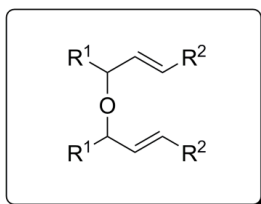
**Esquema 9.**

Segundo os autores o mecanismo da reação ocorre através da formação de um intermediário estável, o carbocátion alílico, gerando “*in situ*” o ácido iodídrico (HI). Isto explicaria a obtenção de regioisômeros, pois devido a formação de carbocátion, dois centros eletrofílicos são formados ocorrendo o ataque nucleofílico em diferentes regiões do intermediário (Figura 11).



**Figura 11** - Intermediário carbocátion.

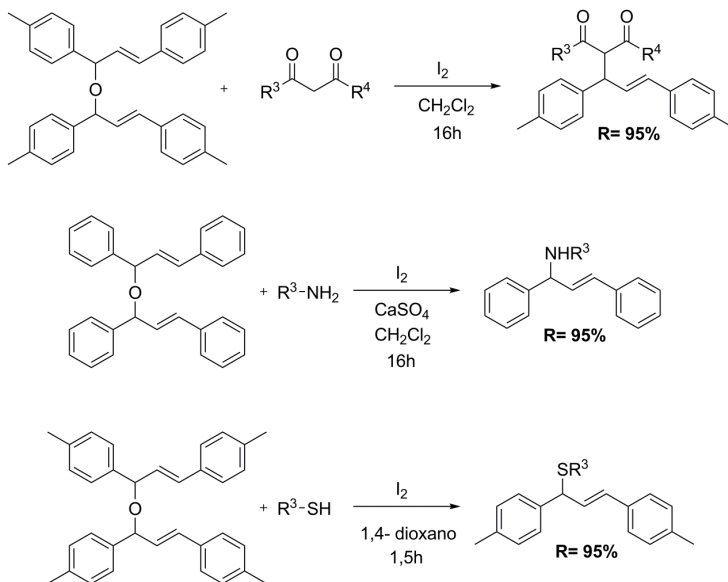
Observou-se, também, a presença de um subproduto, resultado da reação entre duas moléculas de álcool, ou seja, o álcool atuando como eletrófilo e nucleófilo ao mesmo tempo (Figura 12).



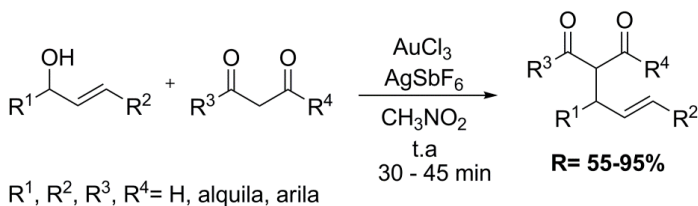
**Figura 12** – Subproduto.

Após essa observação, sugeriu-se que além do intermediário carbocátion haveria também o subproduto (Figura 12), subproduto da reação. Para isto, foi isolado o subproduto e utilizado como reagente na reação obtendo os produtos desejados com rendimentos satisfatórios (Esquema 10).



**Esquema 10.**

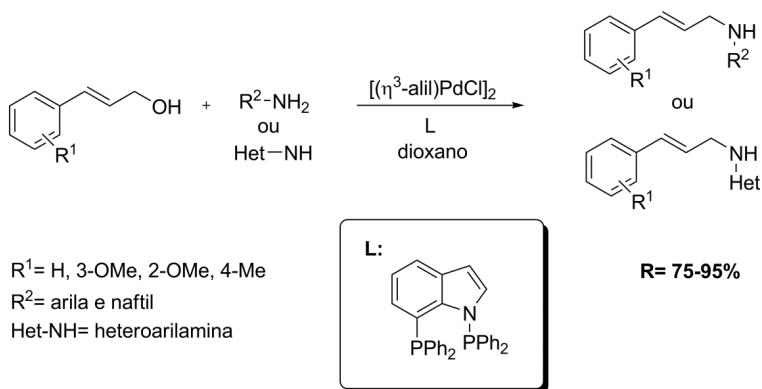
Em 2009, Chan e colaboradores<sup>38</sup> mostraram a alquilação de compostos 1,3-dicarbonílicos com álcoois alílicos catalisado por sal de ouro e sal de prata (Esquema 11).

**Esquema 11.**

Neste trabalho, os autores propuseram a coordenação dos catalisadores com a ligação dupla do álcool alílico tornando o grupamento hidroxila um bom grupo abandonador.<sup>39</sup> Uma mistura regioisomérica também foi obtida como produto da reação quando alguns álcoois não simétricos foram empregados.

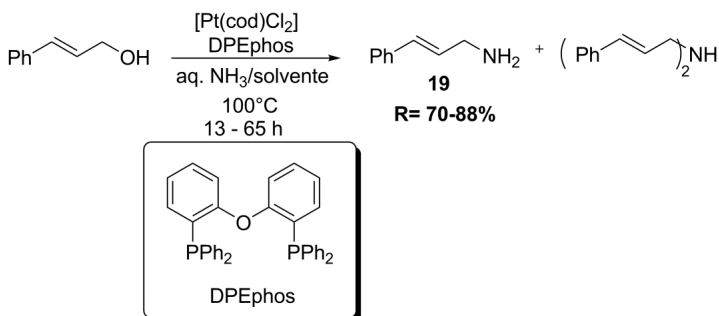
Recentemente, Sarkar e colaboradores<sup>40</sup> utilizaram um ligante bidentado e um complexo de paládio (II) como catalisador

da reação direta de álcoois alílicos com nucleófilos de nitrogênio (Esquema 12).



**Esquema 12.**

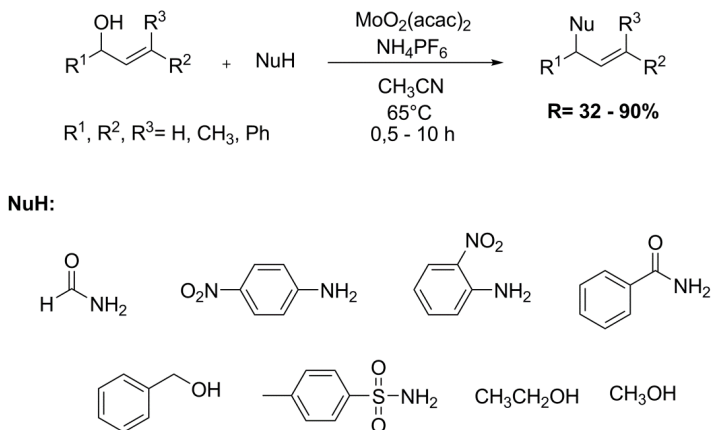
Em 2011, Mashima e colaboradores<sup>41</sup> sintetizaram aminas alílicas a partir de álcoois alílicos. Nesta reação, os autores utilizaram um ligante derivado de fósforo, paládio como catalisador e amônia aquosa na mistura de solventes, 1,4-dioxano e metanol. Foi obtida uma mistura de dois produtos, porém o produto desejado **19** foi obtido com alta seletividade chegando a 99% (Esquema 13).



**Esquema 13.**

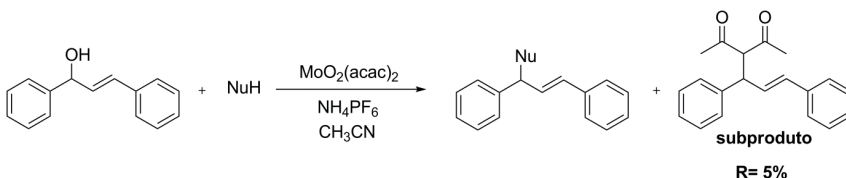
Zhu e colaboradores<sup>42</sup> apresentaram a substituição direta em álcoois alílicos catalisada por complexo de molibdênio (VI),

utilizando nucleófilos de carbono, oxigênio e nitrogênio (Esquema 14).



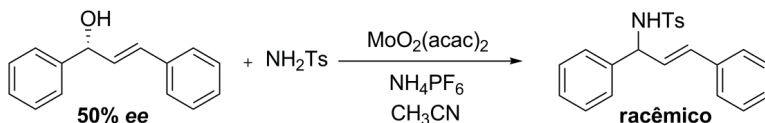
**Esquema 14.**

Durante o estudo observou-se que em algumas reações, além do produto desejado, houve a formação de uma pequena quantidade de um subproduto. Este subproduto apresenta em sua estrutura o ligante acetilacetona do complexo de molibdênio, o qual havia atuado também como nucleófilo da reação, observando-se que o ligante se dissocia do complexo de molibdênio (Esquema 15). Além disso, uma mistura regioisomérica também foi encontrada em algumas reações.



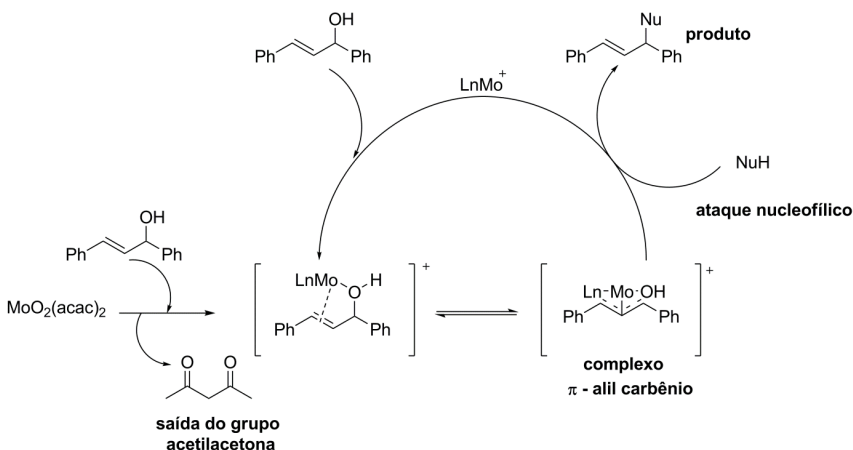
**Esquema 15.**

Os autores também observaram que ao utilizar álcool com centro quiral definido, era formada uma mistura racêmica (Esquema 16).



Esquema 16.

Então, baseado nesses estudos, o mecanismo proposto ocorre através de uma  $\text{S}_{\text{N}}1$ -like, no qual há a primeiramente a saída do grupo acetilacetona seguido da formação do intermediário  $\pi$ -alil-carbenio, que sofre o ataque nucleofílico formando o produto (Esquema 17).



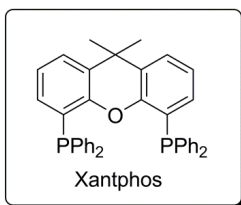
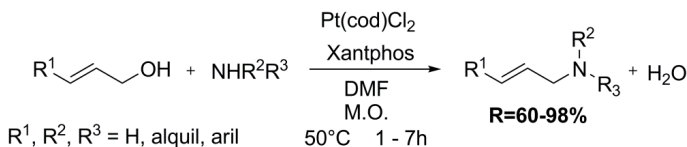
Esquema 17.

## 2.4 Reações sob irradiação de micro-ondas sem o uso de solventes

A irradiação de micro-ondas tem despertado um interesse crescente como método de aceleração de reações em laboratório, em substituição aos métodos tradicionais. A aplicação de micro-ondas, como fonte de energia eficiente em reações orgânicas,<sup>43</sup> começou a ser utilizada somente por volta de 1985. Desde então, este método tem sido aplicado com muito sucesso, em diversos tipos de reações, aumentando consideravelmente a sua velocidade na maioria das vezes.

Utilizando-se uma baixa quantidade de energia, vários pesquisadores vêm obtendo ótimos rendimentos e reações mais limpas, uma vez que se diminui a formação de subprodutos.<sup>44</sup>

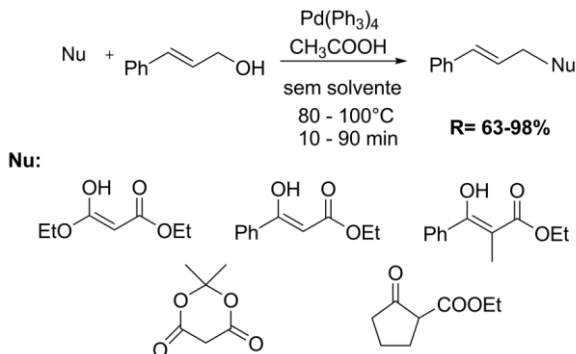
Neste sentido, em 2009, Mashima e colaboradores<sup>45</sup> utilizaram aquecimento sob irradiação de micro-ondas para sintetizar aminas alílicas a partir de álcoois alílicos catalisadas por platina (II) (Esquema 18).



**Esquema 18.**

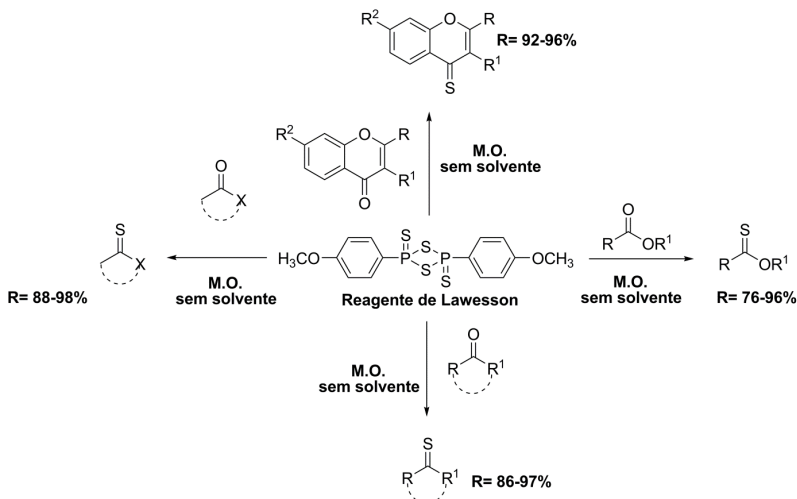
Assim como as reações sob irradiação de micro-ondas, a ausência de solvente em reações orgânicas é uma tendência recente em síntese orgânica limpa. Em muitos casos são obtidos rendimentos maiores e uma maior seletividade quando comparado à mesma reação realizada com solvente<sup>46,47</sup>.

Em 2004, Yamamoto e colaboradores<sup>48</sup> realizaram a substituição em álcoois alílicos com nucleófilos de carbono na presença de catalisador de paládio (0) sem o uso de solventes orgânicos ou água obtendo rendimentos satisfatórios (Esquema 19).

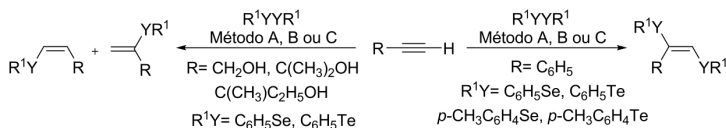
**Esquema 19.**

Tendo em vista as vantagens da utilização de irradiação em micro-ondas, bem como reação sem solvente, atualmente os químicos têm mostrado grande interesse na utilização destas técnicas em conjunto, o que pode ser uma grande vantagem, principalmente com a diminuição na geração de resíduos e de toxicidade.

Em 1999, Varma e colaboradores<sup>49</sup> utilizaram as técnicas de reações livre de solvente, bem como aquecimento sob irradiação de micro-ondas para sintetizar vários compostos contendo enxofre. Neste estudo foi empregado o reagente de Lawesson e o tempo reacional foi de 2 a 4 minutos, levando a formação dos produtos desejados com ótimos rendimentos (Esquema 20).

**Esquema 20.**

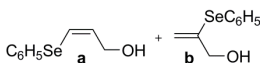
Lenardão e colaboradores<sup>50</sup> realizaram a adição de organocalcogênios a alcinos terminais usando micro-ondas em reação livre de solvente, fornecendo como produto o correspondente calcogeneto vinílico em ótimos rendimentos. Os autores compararam aquecimento convencional com aquecimento sob irradiação de micro-ondas e foi possível constatar que o uso do micro-ondas acelerou a reação e aumentou a seletividade (Esquema 21).



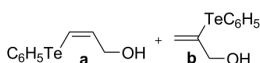
**Método A** =  $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{NaBH}_4$  (50%), agitação, t.a, 3–72 h

**Método B** =  $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{NaBH}_4$  (50%), M.O. (548 W), 6–35 min

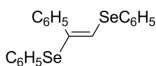
**Método C** =  $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{NaBH}_4$  (50%), agitação, 60°C (banho de óleo), 1.5–42 h



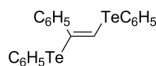
Método	tempo	Rend(%)	Razão (a/b)
A	46h	76	75:25
B	10min	79	70:30
C	22h	77	73:27



Método	tempo	Rend(%)	Razão (a/b)
A	46h	73	80:20
B	6min	84	80:20



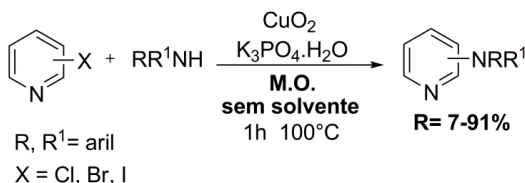
Método	tempo	Rend(%)	Razão (E/Z)
A	3h	95	80:20
B	6min	94	74:26
C	1,5h	94	71:29



Método	tempo	Rend(%)	Razão (E/Z)
A	48h	20	----
B	25min	72	83:17
C	18h	75	82:18

**Esquema 21.**

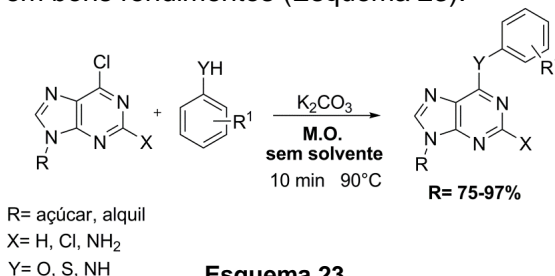
No ano 2011, Bolm e colaboradores<sup>51</sup> realizaram acoplamento cruzado entre halopiridinas e nucleófilos de nitrogênio catalisado por óxido de cobre (I) utilizando aquecimento sob irradiação de micro-ondas livre de solvente. Os rendimentos dos produtos obtidos foram satisfatórios (Esquema 22).



**Esquema 22.**

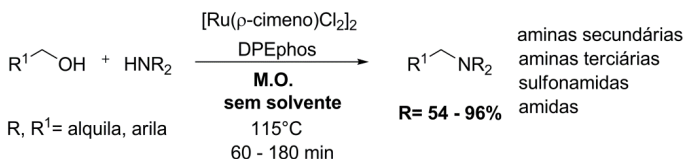


Um método eficiente para a síntese de purinas funcionalizadas foi realizado por Qu e colaboradores<sup>52</sup> utilizando irradiação de micro-ondas e reação livre de solvente. Este processo foi realizado através da reação de substituição nucleofílica em derivados da 6-cloropurina levando aos produtos desejados em bons rendimentos (Esquema 23).



Esquema 23.

Recentemente Williams e colaboradores<sup>53</sup> também fizeram o uso do micro-ondas bem como reação livre de solvente com o intuito de obter a formação de ligação carbono nitrogênio catalisada por rutênio. Por essa nova estratégia, os produtos tais como, aminas secundárias, aminas terciárias, sulfonamidas e amidas foram obtidos com bons rendimentos (Esquema 24).



Esquema 24.

Recentemente, Braga e colaboradores<sup>54</sup> sintetizaram selenol ésteres a partir de disselenetos de diorganoila e cloretos de acila na presença de zinco. A síntese foi realizada sem a presença de solvente e o aquecimento sob irradiação de micro-ondas obtendo produtos com bons rendimentos (Esquema 25).



Esquema 25.

### 3 METODOLOGIA

#### 3.1 Materiais e métodos

##### 3.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram obtidos utilizando-se o espectrômetro Varian AS-400, operando em 200 MHz e 400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100 MHz para  $^{13}\text{C}$  (Departamento de Química – UFSC). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno para os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $\text{CDCl}_3$  utilizado para os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ . Entre parênteses a multiplicidade (s = singlete, d = dubleto, dd = duplo dubleto, t = tripleto, m = multiplete), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz). Os espectros de RMN 2D COSY e HSQC foram obtidos utilizando espectrômetros Bruker DPX, que operam na frequência de 200 MHz e 400 MHz (Departamento de Química – UFSM).

##### 3.1.2 Rota-evaporadores

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, foram utilizados:

- ✓ Rota-evaporador Heidolph VV2000;
- ✓ Rota-evaporador M Büchi HB-140;
- ✓ Linha de vácuo equipada com uma bomba de alto-vácuo Vacuumbrand modelo RD 4,43  $\text{m}^3/\text{h}$ .

##### 3.1.3 Micro-ondas

As reações em micro-ondas foram realizadas em Reator Discover tipo Explorer, marca CEM Corporation (Superlab).

##### 3.1.4 Solventes e Reagentes

Foram utilizados solventes de grau analítico (P.A) tanto na cromatografia em coluna (CC) como, na cromatografia em camada delgada (CCD). Já os solventes utilizados em reações

foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.<sup>55</sup>

Para o procedimento de isolamento e purificação dos compostos por CC, foi utilizado como fase estacionária gel de sílica 0,063 - 0,2 *mesh* e gel de sílica 0,04 - 0,063 *mesh* para CC flash.

As frações e compostos obtidos foram analisados através de CCD, utilizando-se placas de alumínio recobertas por gel de sílica 60 GF254, de marca Merck, com 0,25 mm de espessura e partículas entre 5 a 40  $\mu\text{m}$  de diâmetro. Utilizou-se como método de revelação, cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

Os reagentes empregados nas sínteses, purificações e caracterizações foram adquiridos de fontes comerciais (Aldrich, Merck, Fluka, Nuclear, Synth) e utilizados sem prévia purificação.

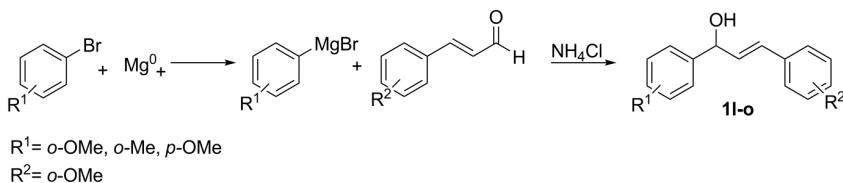
### 3.1.5 Cálculos teóricos

Para este estudo foi utilizado os programas Gaussian 09 e Gauss View 5.0, sendo os cálculos realizados ao nível da Teoria do Funcional de Densidade (DFT) com o conjunto base 6-31+G(d,p). Para a análise da distribuição de carga no carbocátion foram realizados cálculos NBO (Natural Bond Orbital).

## 3.2 Procedimentos experimentais

### 3.2.1 Síntese dos álcoois alílicos

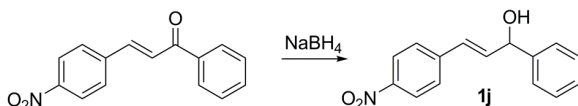
#### 3.2.1.1 Procedimento A - utilizado na síntese dos álcoois (**1l**, **1m**, **1n** e **1o**)



Em um balão de 2 bocas, sob argônio, munido de condensador de refluxo e agitação magnética, adicionou-se THF

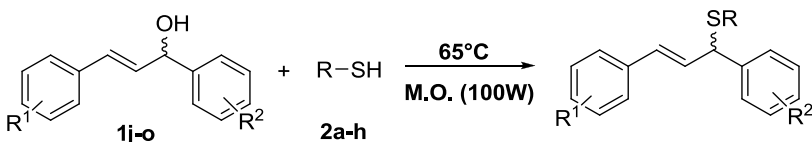
seco (30 mL),  $\text{Mg}^0$  (30 mmol) e haleto apropriado (30 mmol). Reagiu-se a mistura até total consumo do magnésio e então adicionou-se o aldeído correspondente (20 mmol). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente por 12 horas e então foi adicionada uma solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Após, foi feita a extração sucessivas vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas, foram secas com  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e o solvente removido sob vaco. O produto bruto foi purificado por cromatografia com sílica 0,063 - 0,2 *mesh*, eluindo-se primeiramente com hexano e após com uma mistura de hexano/acetato de etila (80:15).

### 3.2.1.2 Procedimento B - utilizado na síntese do álcool (**1j**)



Em um balão adicionou-se a chalcona (10 mmol), obtida comercialmente, e  $\text{NaBH}_4$  (10,5 mmol), agente redutor, em metanol sob agitação magnética durante 30 minutos. Então, adicionou-se solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Após, foi feita a extração sucessivas vezes com éter etílico. As fases orgânicas combinadas foram secas com  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e o solvente removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia com sílica 0,063 - 0,2 *mesh*, eluindo-se primeiramente com hexano e após com uma mistura de hexano/acetato de etila (80:15).

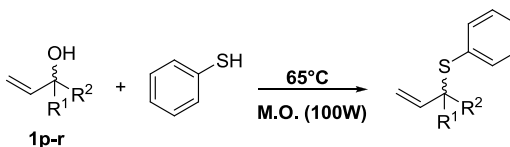
### 3.2.2 Procedimento geral para a síntese dos tioéteres alílicos

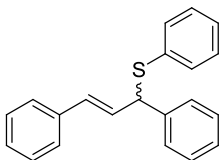


Em um frasco de pirex no formato de tubos de ensaio, porém com paredes espessas que acompanha o equipamento de micro-ondas, munido de uma barra de agitação magnética, foi purgado gás argônio a fim de deixar o sistema inerte. Logo após,

foi adicionado o álcool alílico (0,5 mmol) e o tiol (0,6 mmol) desejado. Em seguida, o frasco foi vedado com um septo e a mistura reacional foi colocada no reator, sob sistema fechado, e submetida a uma potência máxima de 100 W, a 50 *psi* de pressão, temperatura máxima atingida de 75°C. O tempo de reação foi de 10 minutos para a variação dos tióis e de 20 minutos para a variação dos álcoois alílicos, sem contar com o tempo de rampa. As variáveis como temperatura, tempo de irradiação, pressão e potência foram programados no próprio equipamento. Além desses, outros parâmetros como agitação, tempo de rampa e ausência de solvente também foram selecionados. Após o término da reação, sem extração a mistura reacional foi purificada em coluna cromatográfica, eluindo-se primeiro com hexano e após somente hexano:acetato de etila (99:1) obtendo-se os tioéteres alílicos.

Este procedimento também foi utilizado para a síntese dos tioéteres alílicos ao realizar reações com álcoois alílicos **1p-r**.



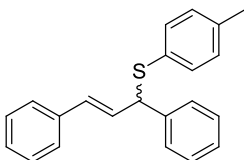
**(E)-(1,3-difenilalil)(fenil)sulfano (3a)**

Rendimento: 81%.

Características físicas: sólido branco

PF= 75 - 80°C.

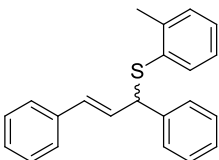
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm)= 4,92 (d,  $J = 8$  Hz, 1H); 6,3 (d,  $J = 16$  Hz, 1H); 6,45 (dd,  $J^1 = 16$ ;  $J^2 = 8$  Hz, 1H); 7,17 - 7,5 (m, 15H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm) = 56,7; 126,4; 127,5; 127,5; 127,6; 128,0; 128,5; 128,7; 128,7; 129,1; 131,5; 133,1; 134,8; 136,7; 140,2;

**(E)-(1,3-difenilalil)(p-tolil)sulfano (3b)**

Rendimento: 83%.

Características físicas: sólido branco PF= 86 - 91°C.

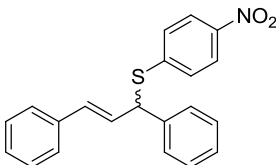
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm)= 2,28 (s, 3H); 4,86 (d,  $J = 8$  Hz, 1H); 6,28 (d,  $J = 16$  Hz, 1H); 6,47 (dd,  $J^1 = 16$ ;  $J^2 = 8$  Hz, 1H); 7,02 - 7,41 (m, 14H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm) = 21,3; 57,2; 126,6; 127,5; 127,7; 128,1; 128,6; 128,7; 129,5; 129,6; 131,2; 131,5; 133,9; 136,9; 137,8; 140,6.

**(E)-(1,3-difenilalil)(o-tolil)sulfano (3c)**

Rendimento: 56%.

Características físicas: óleo amarelo.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm)= 2,40 (s, 3H); 4,86 (d,  $J = 8$  Hz, 1H); 6,23 (d,  $J = 16$  Hz, 1H); 6,47 (dd,  $J^1 = 16$ ;  $J^2 = 8$  Hz, 1H); 7,04 - 7,43 (m, 14H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm) = 20,8; 56,0; 126,2; 126,4; 127,5; 127,5; 127,9; 128,4; 128,6; 128,9; 130,2; 131,2; 133,6; 136,7; 140,2; 140,4.

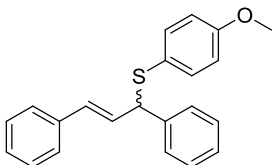
**(E)-(1,3-difenilalil)(4-nitrofenil)sulfano (3d)**

Rendimento: 50%.

Características físicas: óleo amarelo.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm)= 5,21 (d,  $J = 8$  Hz, 1H); 6,45 (dd,  $J^1 = 16$ ;  $J^2 = 8$  Hz, 1H); 6,54 (d,  $J = 16$  Hz, 1H); 7,21 - 8,19 (m, 14H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm) = 54,5; 123,7; 124,4; 126,3; 126,5;

127,6; 128,0; 128,1; 128,6; 128,9; 129,0; 132,8; 136,0; 138,8; 145,8.

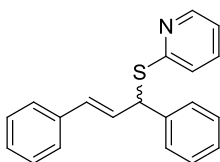


**(E)-(1,3-difenilalil)(4-metoxifenil)sulfano (3e)**

Rendimento: 21%.

Características físicas: óleo amarelo.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm)= 3,74 (s, 3H); 4,75 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H); 6,19 (d,  $J$  = 16 Hz, 1H); 6,46 (dd,  $J^1$  = 16;  $J^2$  = 8 Hz, 1H); 7,1 - 7,4 (m, 14H).  
RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm) = 55,4; 58,1; 114,3; 114,7; 126,5; 127,5; 127,6; 128,0; 128,6; 128,7; 129,4; 131,4; 132,7; 136,6; 140,5; 159,0.



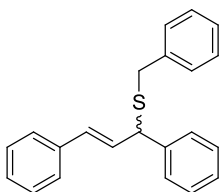
**(E)-2-(1,3-difenilalil)piridina (3f)**

Rendimento: 40%.

Características físicas: sólido branco

PF: 100 - 105°C.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm)= 5,86 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H); 6,525 (dd,  $J^1$  = 16;  $J^2$  = 8 Hz, 1H); 6,57 (d,  $J$  = 16 Hz, 1H); 6,95 - 8,47 (m, 14H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm) = 51,2; 120,1; 123,4; 126,6; 127,5; 127,7; 128,4; 128,6; 128,8; 129,4; 131,6; 136,2; 136,9; 140,42; 149,6; 158,1.



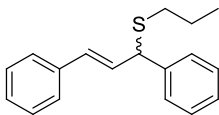
**(E)-benzil(1,3-difenilalil)sulfano (3g)**

Rendimento: 60%.

Características físicas: sólido branco

PF: 55 - 60°C.

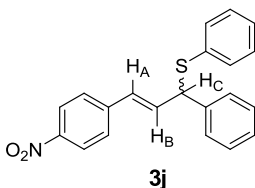
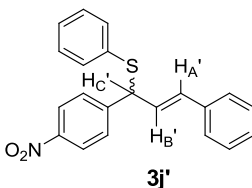
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm)= 3,64 (d,  $J$  = 16 Hz, 1H); 3,69 (d,  $J$  = 12 Hz, 1H); 4,45 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H); 6,37 (dd,  $J^1$  = 16;  $J^2$  = 8 Hz, 1H); 6,43 (d,  $J$  = 16 Hz, 1H); 7,2 - 7,4 (m, 14H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm) = 36,2; 51,7; 126,6; 127,1; 127,5; 127,8; 128,1; 128,6; 128,7; 128,8; 129,1; 129,5; 131,5; 136,7; 138,2; 140,4.

**(E)-(1,3-difenilalil)(propil)sulfano (3h)**

Rendimento: 53%.

Características físicas: óleo amarelo.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm)= 0,96 (t,  $J=8$  Hz, 3H); 1,54 - 1,67 (m, 2H); 2,39 - 2,51 (m, 2H); 4,58 (d,  $J=8$  Hz, 1H); 6,39 (dd,  $J^1=16$ ;  $J^2=8$  Hz, 1H); 6,48 (d,  $J=16$  Hz, 1H); 7,19 - 7,43 (m, 10H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm) = 13,7; 22,8; 33,8; 52,3; 126,6; 127,4; 127,7; 127,9; 128,7; 128,8; 129,9; 130,8; 136,7; 140,9.

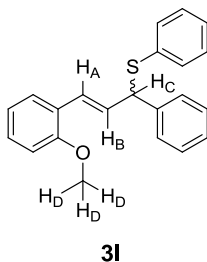
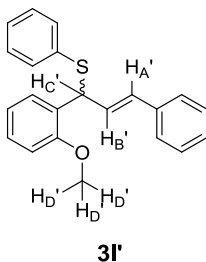
**Mistura Regioisomérica (3j+3j')****3j****3j'**

Rendimento: 55%.

Características físicas: sólido amarelo

PF= 90 - 96°C.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm)= 4,92 (d,  $J=8$  Hz, 1H<sub>C</sub>); 4,99 (d,  $J=8$  Hz, 1H<sub>C'</sub>); 6,26 (d,  $J=16$  Hz, 1H<sub>A</sub>); 6,37 (d,  $J=16$  Hz, 1H<sub>A'</sub>); 6,42 (dd,  $J^1=16$ ;  $J^2=8$  Hz, 1H<sub>B'</sub>); 6,62 (dd,  $J^1=16$ ;  $J^2=8$  Hz, 1H<sub>B</sub>); 7,23 - 8,17 (m, 28H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm) = 56,20; 56,77; 123,95; 124,94; 126,63; 127,0; 127,31; 127,97; 128,0; 128,02; 128,2; 128,29; 128,73; 128,97; 128,98; 128,99; 129,10; 129,28; 133,0; 133,5; 133,61; 133,69; 134,01; 134,34; 136,19; 139,32; 143,2; 146,98; 148,05.

**Mistura Regioisomérica (3l+3l')****3l****3l'**

Rendimento: 83%.

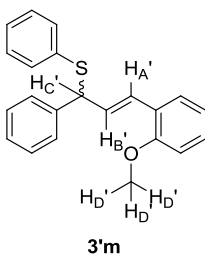
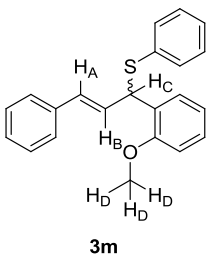
Características físicas: óleo incolor.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm)= 3,73 (s, 3H<sub>D'</sub>); 3,81 (s, 3H<sub>D</sub>); 4,96 (d,  $J=8$  Hz, 1H<sub>C'</sub>); 5,46 (d,  $J=8$  Hz, 1H<sub>C</sub>); 6,34 (d,  $J=16$  Hz, 1H<sub>A</sub>); 6,48 (dd,  $J^1=16$ ;  $J^2=8$  Hz, 1H<sub>B</sub>); 6,5 (dd,  $J^1=16$ ;  $J^2=8$  Hz, 1H<sub>B'</sub>); 6,68 (d,  $J=16$  Hz, 1H<sub>A'</sub>); 6,78 - 7,47 (m, 28H). RMN  $^{13}\text{C}$



(CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm) = 48,9; 55,51; 55,77; 57,14; 110,95; 111,03; 120,66; 120,92; 125,83; 126,54; 126,63; 127,08; 127,13; 127,41; 127,45; 127,53; 128,05; 128,54; 128,59; 128,70; 128,71; 128,72; 128,75; 128,76; 129,05; 129,69; 131,20; 132,53; 133,15; 135,03; 135,71; 137,03; 140,63; 156,38; 156,82.

### Mistura Regioisomérica (3m+3'm)



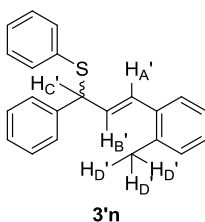
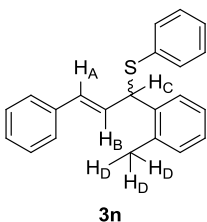
Rendimento: 86%.

Características físicas:  
óleo incolor.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm)= 3,73 (s, 3H<sub>D</sub>); 3,80 (s, 3H<sub>D'</sub>); 4,96 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H<sub>C</sub>); 5,47 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H<sub>C'</sub>); 6,34

(d,  $J$  = 16 Hz, 1H<sub>A'</sub>); 6,48 (dd,  $J^1$  = 16;  $J^2$  = 8 Hz, 1H<sub>B'</sub>); 6,5 (dd,  $J^1$  = 16;  $J^2$  = 8 Hz, 1H<sub>B</sub>); 6,68 (d,  $J$  = 16 Hz, 1H<sub>A</sub>); 6,77-7,47 (m, 28H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm) = 48,89; 55,50; 55,76; 57,13; 110,94; 111,03; 120,65; 120,91; 125,82; 126,53; 126,62; 127,07; 127,13; 127,40; 127,45; 127,52; 128,05; 128,53; 128,59; 128,69; 128,70; 128,72; 128,75; 128,76; 129,05; 129,68; 131,19; 132,52; 133,14; 135,02; 135,71; 137,02; 140,63; 156,38; 156,82.

### Mistura Regioisomérica (3n + 3'n)



Rendimento: 86%.

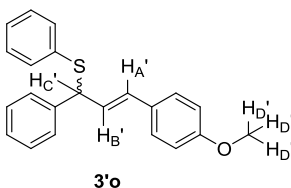
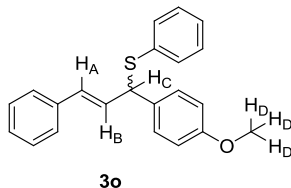
Características físicas:  
óleo incolor.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm)= 2,10 (s, 3H<sub>D</sub>); 2,41 (s, 3H<sub>D'</sub>); 4,96 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H<sub>C</sub>); 5,09 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H<sub>C'</sub>);

6,28 (d,  $J$  = 16 Hz, 1H<sub>A'</sub>); 6,32 (dd,  $J^1$  = 16;  $J^2$  = 8 Hz, 1H<sub>B'</sub>); 6,48 (d,  $J$  = 16 Hz, 1H<sub>A</sub>); 6,5 (dd,  $J^1$  = 16;  $J^2$  = 8 Hz, 1H<sub>B'</sub>); 7,04 - 7,52 (m, 28H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm) = 19,54; 19,68; 52,92; 57,00; 125,92; 126,10; 126,53; 127,43; 127,45; 127,57; 127,59; 127,60; 127,65; 127,71; 128,02; 128,57; 128,77; 128,82; 128,84; 128,85; 129,52; 130,20; 130,42; 130,76; 131,56; 132,77;

133,32; 134,99; 135,46; 135,58; 135,76; 135,91; 136,81; 138,15; 140,21.

### Mistura Regioisomérica (3o + 3'o)



Rendimento:

86%.

Características físicas: óleo incolor.

RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400

MHz)  $\delta$  (ppm) = 3,74 (s, 3H<sub>D</sub>); 3,75 (s, 3H<sub>D'</sub>); 4,9 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H<sub>C</sub>); 4,91 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H<sub>C'</sub>); 6,23 (d,  $J$  = 16 Hz, 1H<sub>A'</sub>); 6,26 (d,  $J$  = 16 Hz, 1H<sub>A</sub>); 6,33 (dd,  $J^1$  = 16;  $J^2$  = 8 Hz, 1H<sub>B'</sub>); 6,44 (dd,  $J^1$  = 16;  $J^2$  = 8 Hz, 1H<sub>B</sub>); 6,78 - 7,48 (m, 28H). RMN  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>, 100

MHz)  $\delta$  (ppm) = 55,32; 55,34; 56,02; 56,84; 113,98; 114,14; 126,52; 126,97; 127,44; 127,45; 127,50; 127,64; 127,72; 128,04; 128,56; 128,71; 128,78; 128,80; 129,14; 129,41; 129,49; 131,12; 131,34; 132,23; 133,04; 133,09; 135,07; 135,12; 136,80; 140,53; 158,97; 159,31.

No **ANEXO A**, encontram-se espectros selecionados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  referente aos tioéteres alílicos comentados acima.

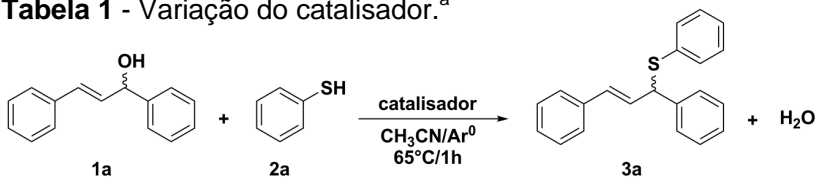
## 4 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A seguir, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho. Inicialmente, será discutida a escolha do método de síntese utilizado. Em seguida, a síntese de diferentes tioéteres alílicos, a elucidação estrutural desses compostos, a proposta mecanística, bem como cálculos teóricos que corroboram tal proposta.

### 4.1 Escolha do método da síntese de tioéteres alílicos

Com o objetivo de determinar as condições ideais na síntese dos tioéteres alílicos, a reação foi conduzida à temperatura de 65°C utilizando acetonitrila como solvente. Empregaram-se o álcool alílico (*E*)-1,3-difenilprop-2-en-1-ol **1a**, e tiofenol **2a** como substratos padrões. Cabe salientar que o álcool utilizado era racêmico. O primeiro estudo avaliou qual seria o melhor catalisador a ser utilizado para esta reação (Tabela 1).

**Tabela 1** - Variação do catalisador.<sup>a</sup>



Entrada	Catalisador (10 mol%)	Aditivo (10 mol%)	Rendimento (%) <sup>b</sup>
1	MoO <sub>2</sub> (acac) <sub>2</sub>	---	89
2	MoO <sub>2</sub> (acac) <sub>2</sub>	NH <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	93
3	---	NH <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	78
4	MoO <sub>3</sub>	---	88
5	(NH <sub>4</sub> ) <sub>6</sub> Mo <sub>7</sub> O <sub>24</sub> ·2H <sub>2</sub> O	---	---
6	Fe(acac) <sub>3</sub>	---	26
7	CuO <sub>(n)</sub>	---	86
8	---	---	90

<sup>a</sup> Condição reacional: 0,5 mmol **1a**; 1,2 equiv.(0,6 mmol) **2a**; 2 mL CH<sub>3</sub>CN.

<sup>b</sup> Rendimento isolado.

Neste teste, vários catalisadores foram utilizados obtendo-se o produto **3a**, na sua forma racêmica. O primeiro catalisador

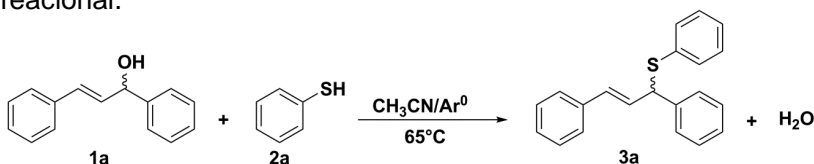
testado, derivado do molibdênio (VI), foi o  $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$ , fornecendo o produto **3a** com um rendimento de 89% (Tabela 1, Entrada 1) sem o uso de aditivo. Já com o uso de  $\text{NH}_4\text{PF}_6$  como aditivo, o rendimento do produto **3a** aumentou para 93% (Entrada 2), porém não foi considerado significativo. Após este resultado, foi realizado o teste somente com o aditivo  $\text{NH}_4\text{PF}_6$  e o rendimento da reação diminuiu para 78% (Entrada 3). Então, decidiu-se continuar os testes utilizando apenas catalisador, uma vez que a presença deste aditivo não demonstrou significativa melhoria quanto ao rendimento.

Outros derivados de molibdênio foram testados como catalisadores. O trióxido de molibdênio (VI),  $\text{MoO}_3$ , forneceu um rendimento de 88% do produto **3a** (Entrada 4). Porém com o sal  $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , não foi observado a formação do produto (Entrada 5).

Ao realizar o teste com o catalisador  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  o rendimento do produto **3a** diminuiu para 26% (Entrada 6), porém com o catalisador  $\text{CuO}$  nanoparticulado, o rendimento do produto **3a** manteve-se semelhante aos rendimentos obtidos quando os catalisadores  $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$  e  $\text{MoO}_3$  foram empregados (Entrada 7). O último teste realizado foi a reação sem a presença de catalisador, bem como de aditivo e o resultado foi um rendimento de 90% do produto **3a** (Entrada 8).

Baseados no último resultado (Tabela 1, Entrada 8) e tendo em vista a economia atômica e a possibilidade de realizar uma síntese mais “verde”, sem o uso de catalisador metálico e formando apenas água como subproduto, decidiu-se estabelecer a condição ideal sem a utilização de catalisador.

Em vista desses resultados, a etapa seguinte foi a escolha da quantidade ideal do nucleófilo, bem como do tempo reacional (Tabela 2).

**Tabela 2** - Otimização da quantidade de nucleófilo e do tempo reacional.<sup>a</sup>

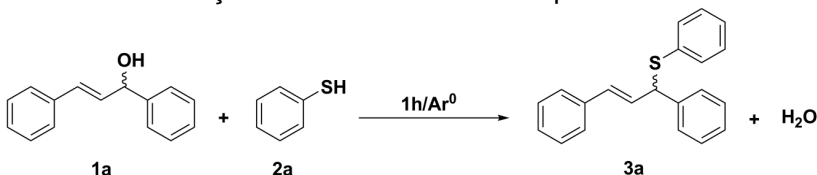
Entrada	2a (equiv)	Tempo (h)	Rendimento (%) <sup>b</sup>
1	1,2	0,5	70
2	1,2	1	90
3	1,2	6	91
4	2,0	1	93
5	3,0	1	93

<sup>a</sup> Condição reacional: 0,5 mmol **1a**; 2 mL  $\text{CH}_3\text{CN}$ ;

<sup>b</sup> Rendimento isolado.

Ao realizar a reação em um tempo de 1 hora, o rendimento obtido do produto **3a** foi de 90% (Tabela 2, Entrada 2). Com um tempo menor, 30 minutos, o rendimento do produto **3a** diminuiu para 70% (Entrada 1), porém ao aumentar o tempo para 6 horas, não foi observado um aumento significativo no rendimento (Entrada 3). A quantidade do nucleófilo também não afetou o rendimento reacional, uma vez que a utilização de excesso de 1 e 1,5 mmol (Entrada 4-5) levou à formação de 93% do produto **3a**, enquanto que o emprego de 0,6 mmol (Tabela 2, Entrada 1) forneceu o produto **3a** com rendimento de 90%.

Dando continuidade ao estabelecimento da melhor condição de reação, o teste subsequente realizado foi a avaliação do solvente e a temperatura ideal (Tabela 3).

**Tabela 3** - Condição ideal de solvente e temperatura.<sup>a</sup>

Entrada	Solvente	Temperatura (°C)	Rendimento (%) <sup>b</sup>
1	CH <sub>3</sub> CN	65	90
2	DMSO	65	20
3	Dioxano	65	62
4	THF	65	50
5	H <sub>2</sub> O	65	---
6	CH <sub>3</sub> CN	65	57 <sup>c</sup>
7	CH <sub>3</sub> CN	25	45
8	CH <sub>3</sub> CN	45	50
9	CH <sub>3</sub> CN	100	15
10	---	65	26

<sup>a</sup> Condição reacional: 0,5 mmol **1a**; 1,2 equiv.(0,6 mmol) **2a**, solvente 2 mL.

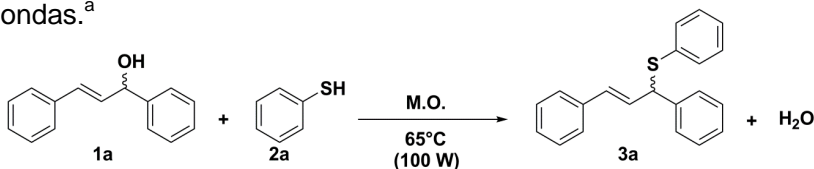
<sup>b</sup> Rendimento isolado.

<sup>c</sup> Atmosfera aberta.

Realizaram-se estes testes com cinco solventes: acetonitrila (CH<sub>3</sub>CN), dimetilsulfóxido (DMSO), dioxano, tetra-hidrofurano (THF) e água (H<sub>2</sub>O) (Tabela 3, Entradas 1-5). Entre estes solventes, a reação se procedeu com melhor rendimento ao utilizar CH<sub>3</sub>CN como solvente (Entrada 1). Ao utilizar DMSO, dioxano e THF, foi observado um decréscimo no rendimento (Entradas 2-4). Já com H<sub>2</sub>O, um solvente prótico polar, não ocorreu a formação do produto (Entrada 5).

A temperatura ideal encontrada foi de 65°C (Tabela 3, Entrada 1). Nesta reação uma temperatura menor que 65°C, bem como um aumento para 100°C, leva a uma diminuição no rendimento do produto **3a** (Entradas 7-9). Após estabelecer a melhor temperatura, realizou-se o teste sem solvente obtendo um resultado de 26% do produto **3a** (Tabela 3, Entrada 10).

Em vista da disponibilidade do equipamento de micro-ondas, o último teste reacional foi realizado através da utilização de aquecimento por irradiação de micro-ondas (Tabela 4).

**Tabela 4** - Utilização de aquecimento por irradiação de micro-ondas.<sup>a</sup>

Entrada	Solvente	Catalisador	Tempo (min)	Rendimento (%) <sup>b</sup>
1	CH <sub>3</sub> CN	---	5	30
2	CH <sub>3</sub> CN	MoO <sub>2</sub> (acac) <sub>2</sub>	5	85
3	---	---	5	73

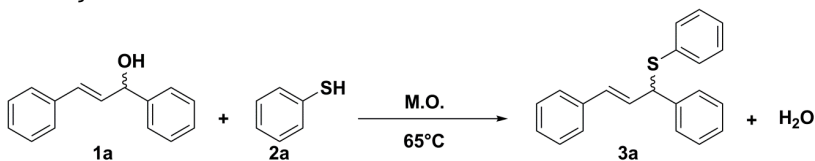
<sup>a</sup> Condição reacional: 0,5 mmol **1a**; 1,2 equiv.(0,6 mmol) **2a**; 2 mL CH<sub>3</sub>CN.

<sup>b</sup> Rendimento isolado.

A partir das melhores condições obtidas através do aquecimento convencional, o primeiro teste realizado empregando aquecimento sob irradiação de micro-ondas foi a reação sem o uso de catalisador utilizando CH<sub>3</sub>CN como solvente. No entanto, apesar das mesmas condições do aquecimento convencional, no aquecimento sob irradiação de micro-ondas forneceu o produto **3a** com um rendimento de apenas 30% (Tabela 4, Entrada 1). Diante disso, realizou-se o teste em aquecimento sob irradiação de micro-ondas e na presença de MoO<sub>2</sub>(acac)<sub>2</sub>, já que este catalisador apresentou melhor atividade em aquecimento convencional. O rendimento do produto **3a** foi de 85% (Entrada 2). Por fim, realizou-se um teste sem solvente e sem catalisador devido ao resultado obtido em aquecimento convencional (Tabela 3, Entrada 10) e, surpreendentemente, obteve-se um rendimento de 73% do produto **3a** (Entrada 3).

Considerando os resultados preliminares com o uso de irradiação de micro-ondas, e também os fundamentos dos princípios da química verde, decidiu-se prosseguir as reações sem o uso de solventes, bem como de catalisador. Determinaram-se, então, as condições ideais de reação utilizando aquecimento sob irradiação de micro-ondas. No primeiro estudo avaliou a melhor potência do aparelho e o tempo reacional para esta reação (Tabela 5).

**Tabela 5** - Influência da potência e do tempo de reação para obtenção de **3a**.<sup>a</sup>



Entrada	Potência (W)	Tempo (min)	Rendimento (%) <sup>b</sup>
1	50	5	62
2	75	5	68
3	100	5	73
4	200	5	30
5	100	10	81
6	100	20	83

<sup>a</sup> Condição reacional: 0,5 mmol **1a**; 1,2 equiv.(0,6 mmol) **2a**.

<sup>b</sup> Rendimento isolado.

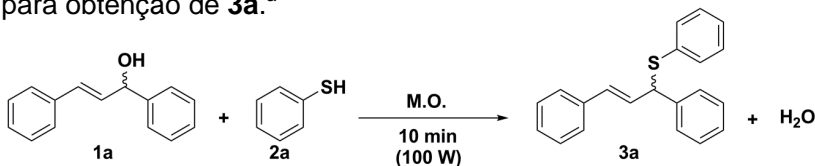
No estudo da potência no aparelho de micro-ondas, constatou-se que em uma potência menor ou maior que 100 W, levou a um decréscimo no rendimento do produto **3a** (Tabela 5, Entradas 1-4). Sendo assim, estabeleceu-se a potência de 100 W como a mais adequada.

O próximo parâmetro verificado foi o tempo reacional. Neste caso, com o aumento do tempo de 5 minutos (Tabela 5, Entrada 3) para 10 minutos (Entrada 5) o produto **3a** teve um aumento no rendimento de 73 para 81%. No entanto, não houve aumento significativo no rendimento em um tempo reacional maior (Entrada 6).

A etapa seguinte do estudo concentrou-se na variação da temperatura e quantidade do nucleófilo (Tabela 6).



**Tabela 6** - Influência da temperatura e quantidade de nucleófilo para obtenção de **3a**.<sup>a</sup>



Entrada	Temperatura (°C)	Rendimento (%) <sup>b</sup>
1	25	48
2	45	60
3	65	81
4	75	84
5	100	30
6	65	79 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Condição reacional: 0,5 mmol **1a**; 1,2 equiv.(0,6 mmol) **2a**.

<sup>b</sup> Rendimento isolado.

<sup>c</sup> 4 mmol **2a**.

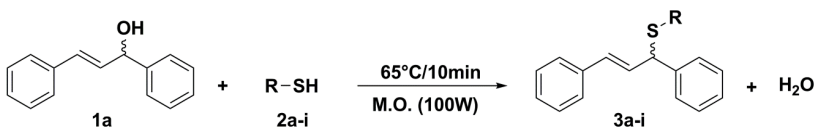
Neste teste, ao empregar temperaturas menores que 65°C, o produto **3a** foi obtido em rendimentos menores (Tabela 6, Entradas 1 e 2). Aumentando a temperatura para 75°C, a diferença no rendimento não foi significativa, (Entrada 4) quando comparada ao emprego de 65°C (Entrada 3). No entanto, a 100°C o rendimento da reação diminuiu drasticamente (Entrada 5).

Estabelecida a temperatura ideal, 65°C, partiu-se para a verificação da quantidade de nucleófilo. Observou-se que o excesso considerável de nucleófilo não foi significativo na obtenção do produto **3a** (Tabela 6, Entrada 6). Então, a mesma quantidade de nucleófilo estabelecida para o aquecimento convencional foi mantida para o aquecimento sob irradiação de micro-ondas, 0,6 mmol do nucleófilo **2a** para 0,5 mmol do álcool alílico.

Uma vez estabelecida a condição ideal, partiu-se para a variação dos tióis e álcoois alílicos a fim de examinar a abrangência e as limitações do método desenvolvido.

## 4.2 Variação dos tióis

Realizaram-se diversas reações entre o álcool alílico **1a** com diferentes tipos de tióis. Com base na Tabela 7, pode-se observar que o melhor rendimento foi obtido utilizando o nucleófilo **2b**, levando à formação de 83% do tioéter alílico **3b** (Tabela 7, Entrada 2). No entanto, ao utilizar o tiol 2-metilbenzenotiol **2c** houve um decréscimo no rendimento do produto **3c**, 56% (Entrada 3). Este dado sugere que a metila presente na posição *orto* ao grupo tiol possa exercer uma interferência estérica, a qual dificulta o ataque nucleofílico ao eletrófilo **1a**.

Tabela 7 - Variação dos tióis.<sup>a</sup>

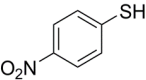
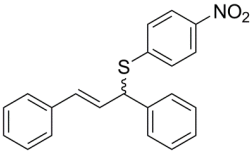
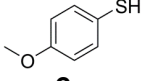
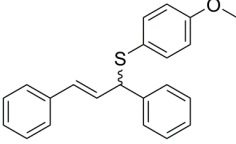
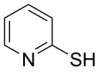
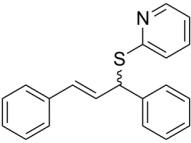
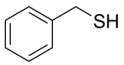
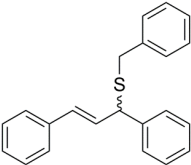
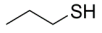
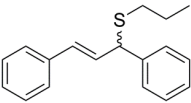
Entrada	Tiol	Produto	Rendimento (%) <sup>b</sup>
1	 <b>2a</b>	 <b>3a</b>	81
2	 <b>2b</b>	 <b>3b</b>	83
3	 <b>2c</b>	 <b>3c</b>	56

<sup>a</sup> Condição reacional: 0,5 mmol **1a**; 1,2 equiv.(0,6 mmol) **2a**.

<sup>b</sup> Rendimento isolado.

<sup>c</sup> Tempo: 20 min.

Tabela 7 - Variação dos tióis<sup>a</sup> (continuação).

Entrada	Tiol	Produto	Rendimento (%) <sup>b</sup>
4	 <b>2d</b>	 <b>3d</b>	50
5	 <b>2e</b>	 <b>3e</b>	21 <sup>c</sup>
6	 <b>2f</b>	 <b>3f</b>	40
7	 <b>2g</b>	 <b>3g</b>	60
8	 <b>2h</b>	 <b>3h</b>	53

<sup>a</sup> Condição reacional: 0,5 mmol **1a**; 1,2 equiv.(0,6 mmol) **2a**.<sup>b</sup> Rendimento isolado.<sup>c</sup> Tempo: 20 min.

O tiol **2e** apresenta um grupo doador de elétrons por efeito mesomérico e o produto desta reação, **3e**, foi obtido com o menor rendimento dentre os tióis analisados. Além disso, foi necessário um tempo maior para que a reação ocorresse (Entrada 5). Esta informação nos sugere que a reação possa ser

dependente da saída do hidrogênio ácido do tiol, uma vez que o tiol **2e** possui uma menor acidez quando comparado ao tiol **2b** devido a presença do grupo metoxila. Esta possível dependência da acidez do hidrogênio ácido também é observada nas reações com os tióis alquílicos **2g** e **2h**, bem como com o tiol **2f** (Entrada 6-8).

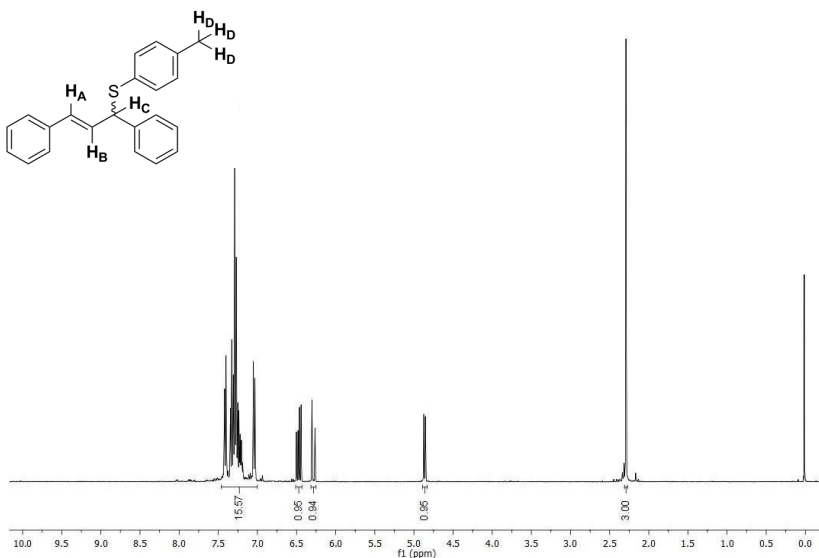
No entanto, o tiol **2d** contendo um grupo fortemente retirador de elétrons, e, conseqüentemente, apresentando um hidrogênio de maior caráter ácido que o tiol **2b**, forneceu o produto **3d** com um rendimento de 50%. Isto provavelmente se deve ao fato de o tiol **2d** ser sólido e com ponto de fusão elevado dificultando o contato entre os reagentes, uma vez que a reação se processa sem solvente.

Neste teste, os produtos obtidos, **3a-h**, são todos racêmicos.

#### **4.2.1 Discussão dos espectros de RMN de $^1\text{H}$ , RMN de $^{13}\text{C}$ , RMN 2D-COSY $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ e RMN HSQC do composto **3b****

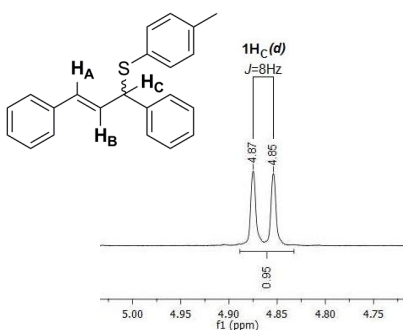
A seguir será discutida, a título de exemplo, a atribuição dos sinais nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , RMN de  $^{13}\text{C}$ , RMN 2D-COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  e RMN HSQC do tioéter alílico **3b**, escolhido como representante desta classe de compostos. Para melhor discussão dos espectros serão ampliadas algumas regiões.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 13), podemos observar que em 2,28 ppm encontra-se um singleto, de integral relativa a 3 hidrogênios, que foi atribuído aos hidrogênios ligados ao grupamento metila, denominados **H<sub>D</sub>**.



**Figura 13** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) do composto **3b**, em  $\text{CDCl}_3$ .

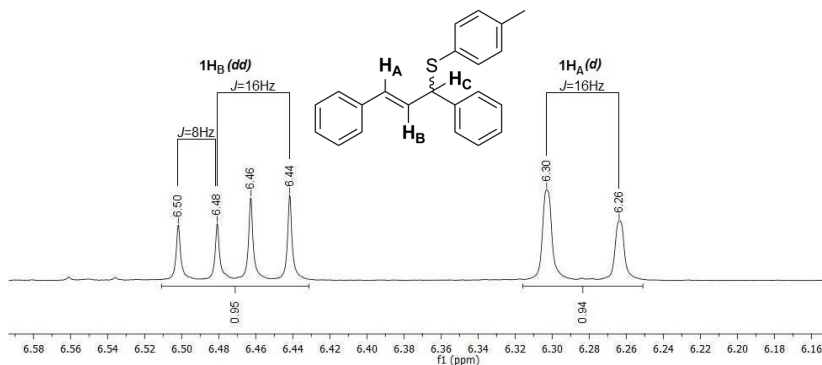
Em 4,86 ppm, há um duplete com integral relativa a 1 hidrogênio, sendo atribuído ao hidrogênio **H<sub>C</sub>**, com constante de acoplamento  $J = 8 \text{ Hz}$  (Figura 14).



**Figura 14** - Espectro RMN  $^1\text{H}$  do composto **3b** (ampliação na região de 4,75 a 5,00 ppm).

Na região compreendida entre 6,50 - 6,44 ppm (Figura 15), observa-se em 6,47 ppm a presença de um duplo duplete, com integral relativa a 1 hidrogênio, atribuído ao hidrogênio **H<sub>B</sub>** com constantes de acoplamento  $J^1 = 16 \text{ Hz}$  e  $J^2 = 8 \text{ Hz}$ . A constante  $J^1 = 16 \text{ Hz}$  indica um acoplamento *trans* com o hidrogênio **H<sub>A</sub>** e a

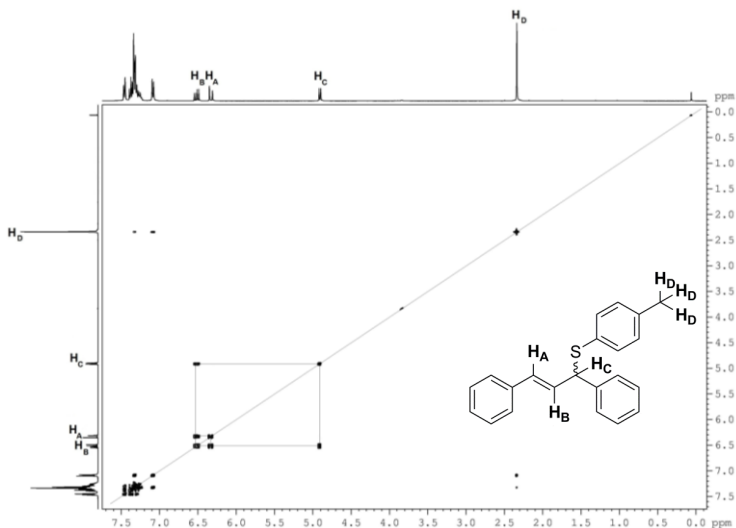
constante  $J^2 = 8$  Hz indica o acoplamento vicinal com o hidrogênio  $H_C$ . Na Figura 15, encontra-se em 6,28 ppm um dubleto, com integral relativa a 1 hidrogênio, que foi atribuído ao hidrogênio  $H_A$ , com constante de acoplamento  $J = 16$  Hz devido ao acoplamento *trans* com o hidrogênio  $H_B$ .



**Figura 15** - Espectro RMN  $^1\text{H}$  do composto **3b** (ampliação na região de 6,16 a 6,58 ppm) .

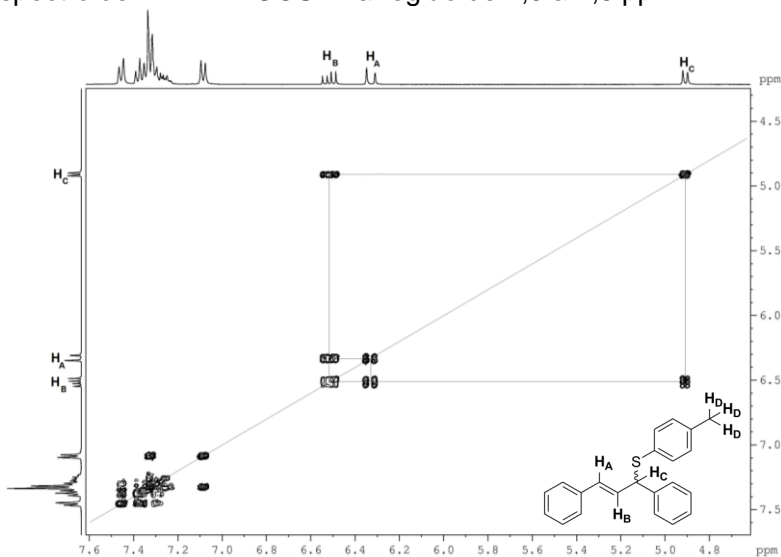
Entre 7,0 - 7,5 ppm observa-se um multipeto com integral relativa a 14 hidrogênios atribuído aos hidrogênios aromáticos (Figura 13).

Com o objetivo de confirmar as atribuições feitas no espectro de RMN  $^1\text{H}$ , foi realizado RMN-2D COSY homonuclear  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (Figura 16) onde são observadas as correlações entre os hidrogênios distantes três ligações. Na Figura 16, observa-se um sistema de acoplamento que envolve correlações entre o hidrogênio  $H_C$  ligado ao carbono assimétrico e o hidrogênio  $H_B$ , que se apresenta na forma de um duplo dubleto em 6,47 ppm.



**Figura 16** - Espectro de RMN 2D-COSY do composto **3b**, em  $\text{CDCl}_3$ .

Com o objetivo de melhorar a visualização dos sistemas de acoplamento, na Figura 17 é apresentada uma ampliação do espectro de RMN-2D COSY na região de 4,5 a 7,6 ppm.



**Figura 17** - Espectro de RMN 2D-COSY do composto **3b** (ampliação na região de 4,5 a 7,6 ppm).

Na Figura 17, observa-se que o hidrogênio **H<sub>B</sub>** além de possuir correlação com o hidrogênio **H<sub>C</sub>** também possui correlação com o hidrogênio **H<sub>A</sub>** que se apresenta na forma de um dubleto 6,28 ppm. As outras correlações entre 7,0 - 7,5 ppm são referente aos hidrogênios aromáticos.

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , observam-se os sinais referentes aos carbonos do produto **3b**, totalizando dezesseis sinais (Figura 18).



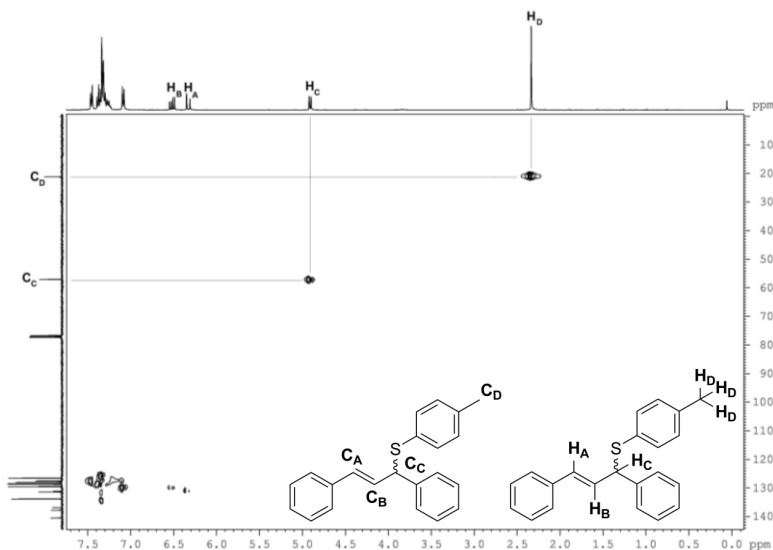
**Figura 18** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) do composto **3b**, em  $\text{CDCl}_3$ .

O sinal com deslocamento químico em 21,3 ppm foi atribuído ao carbono do grupamento metila denominado **C<sub>D</sub>**. O sinal em 57,2 ppm, pode ser atribuído ao carbono quiral denominado **C<sub>C</sub>**. Já os deslocamentos químicos em 126,6; 127,5; 127,7; 128,1; 128,6; 128,7; 129,5; 129,6; 131,2; 131,5; 133,9; 136,9; 137,8 e 140,6 ppm, podem ser atribuídos aos carbonos da ligação dupla, bem como os carbonos aromáticos. Entre esses sinais, os sinais com baixa intensidade 140,6; 137,8; 136,9 e 131,2 ppm podem ser atribuídos aos carbonos aromáticos não hidrogenados denominados **C<sub>G</sub>**, **C<sub>E</sub>**, **C<sub>H</sub>** e **C<sub>F</sub>**.

Com as atribuições feitas no espectro de RMN  $^1\text{H}$  e com o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em mãos, foi realizado o RMN-2D Heteronuclear HSQC  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ , que apresenta as correlações carbono-hidrogênio distantes uma ligação, a fim de confirmar as atribuições feitas no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 19). Pode-se evidenciar, através da análise do espectro da Figura 19, a correlação entre o **C<sub>D</sub>** em 21,3 ppm e os hidrogênios em 2,28 ppm. Observa-se ainda, uma correlação entre o **C<sub>C</sub>** em 57,2 e o



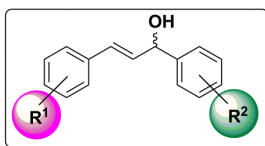
hidrogênio  $H_C$  em 4,86 ppm, confirmando este ser o carbono quiral. A correlação entre os hidrogênios  $H_A$  e  $H_B$  com seus respectivos carbonos  $C_A$  e  $C_B$  foi impossível determinar, pois os sinais se sobrepõem aos carbonos aromáticos restantes da molécula.



**Figura 19** - Espectro de RMN-2D HSQC (400 MHz) do composto **3b**, em  $CDCl_3$ .

#### 4.3 Variação dos álcoois alílicos

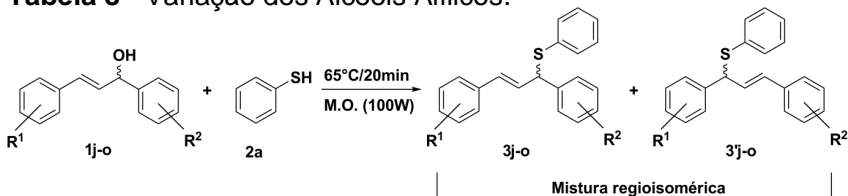
Uma vez estabelecida a variação dos tióis partiu-se para variação dos álcoois alílicos. Nesta etapa da pesquisa foram utilizados álcoois não simétricos com o objetivo de analisar a influência dos grupamentos  $R^1$  e  $R^2$  na regiosseletividade da reação (Figura 20).



**Figura 20** - Variação dos grupamentos  $R^1$  e  $R^2$

Conforme os resultados presentes na Tabela 8, todos os álcoois não simétricos forneceram como produto uma mistura regioisomérica inseparável com diferentes proporções entre os regioisômeros. O tempo reacional estabelecido para a variação dos álcoois foi de 20 minutos, em tempos inferiores ou superiores a reação não ocorreu adequadamente.

**Tabela 8** - Variação dos Álcoois Alílicos.<sup>a</sup>



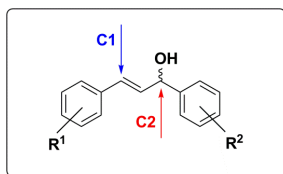
Entrada	Álcool	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Produto (mistura regioisomérica)	Razão	Rend (%) <sup>a</sup>
1	1j	<i>p</i> -NO <sub>2</sub>	H		1,5/1	55
2	1l	<i>o</i> -OMe	H		1,5/1	83
3	1m	H	<i>o</i> -OMe		1/1,5	86
4	1n	H	<i>o</i> -Me		1/1	88
5	1o	H	<i>p</i> -OMe		1/1	24 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Condição reacional: 0,5 mmol **1a**; 1,2 equiv. (0,6 mmol) **2a**.

<sup>b</sup> Rendimento isolado da mistura regioisomérica.

<sup>c</sup> Tempo: 40 min.

A presença dessa mistura regioisomérica revelou a possibilidade do ataque nucleofílico do tiol ocorrer em carbonos diferentes do substrato, o carbono vinílico 1 (C1) e/ou no carbono 2 (C2), Figura 21.

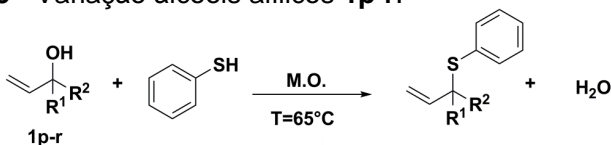


**Figura 21** - Possíveis ataques do nucleófilo.

Pode-se observar, que, independente da posição ( $R^1$  ou  $R^2$ ), a reação dos substratos com o grupamento metoxila na posição *orto* do anel aromático leva à obtenção da mesma mistura regioisomérica, possuindo o mesmo regioisômero majoritário (Tabela 8, Entradas 2 e 3). Este resultado é um indício de que a reação deve passar por um intermediário conjugado, possivelmente um carbocátion, e as investigações acerca deste mecanismo serão discutidas na seção 4.3.3.

Além dos álcoois alílicos apresentados acima, também foram testados como substratos os álcoois alílicos não substituídos na dupla ligação **1p-r** para avaliar o escopo da reação. Os resultados são apresentados na Tabela 9 a seguir.

**Tabela 9** - Variação álcoois alílicos **1p-r**.<sup>a</sup>



Entrada	Álcool	$R^1$	$R^2$	Tempo (min)	Produto
1	<b>1p</b>	H	CH <sub>3</sub>	20	---
2	<b>1p</b>	H	CH <sub>3</sub>	40	---
3	<b>1p</b>	H	CH <sub>3</sub>	20 <sup>b</sup>	---
4	<b>1q</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	20	---

<sup>a</sup> Condição reacional: 0,5 mmol **1a**; 1,2 equiv.(0,6 mmol) **2a**.

<sup>b</sup> 10 mol% de MoO<sub>2</sub>(acac)<sub>2</sub>.

**Tabela 10** - Variação álcoois alílicos **1p-r**.<sup>a</sup> (continuação)

Entrada	Álcool	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Tempo (min)	Produto
5	<b>1q</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	40	---
6	<b>1q</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	20 <sup>b</sup>	---
7	<b>1r</b>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	20	---
8	<b>1r</b>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	40	---
9	<b>1r</b>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	40 <sup>b</sup>	---

<sup>a</sup> Condição reacional: 0,5 mmol **1a**; 1,2 equiv.(0,6 mmol) **2a**.

<sup>b</sup> 10 mol% de MoO<sub>2</sub>(acac)<sub>2</sub>.

Conforme pode ser analisado na Tabela 9, nenhuma das reações levou à obtenção do produto desejado, indicando que a metodologia sintética não abrange este tipo de substrato. Nem mesmo com a utilização de catalisadores e maiores tempos reacionais foi possível obter os produtos desejados.

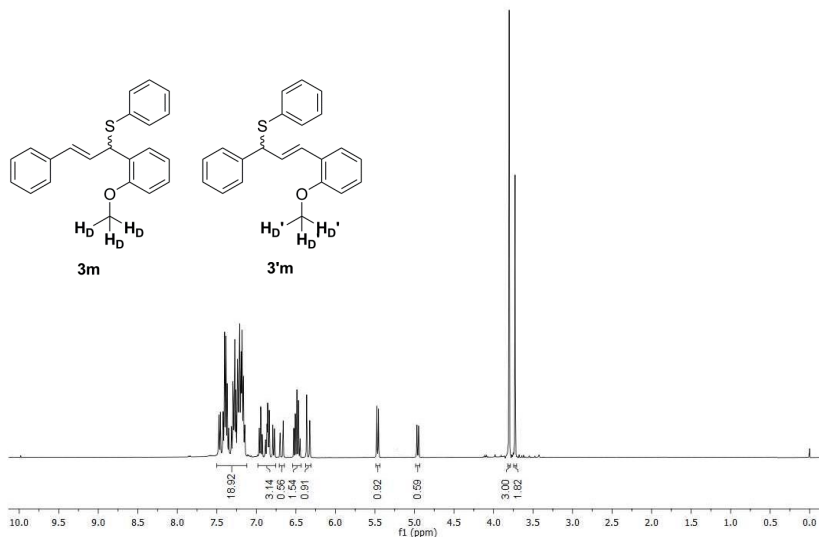
Foram realizados testes com diferentes álcoois como: álcool metílico, álcool *iso*-propílico, álcool benzílico e difenilmetanol e estas reações também não ocorreram com sucesso.

Portanto, a metodologia sintética desenvolvida mostrou-se eficaz para obtenção de tioéteres alílicos não simétricos **3j-o+3'j-o**. As análises dos dados espectrais que corroboram as misturas regioisoméricas propostas serão discutidas na próxima seção.

#### 4.3.1 Discussão dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H, RMN de <sup>13</sup>C, RMN 2D-COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H e RMN HSQC da mistura regioisomérica (**3m+3'm**)

A seguir será discutida, a título de exemplo, a atribuição dos sinais nos espectros de RMN de <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C, RMN 2D-COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H e RMN HSQC com o intuito de mostrar a possibilidade de avaliar a presença dos regioisômeros **3j** e **3'j**.

No espectro de RMN <sup>1</sup>H (Figura 22), podemos observar claramente a obtenção de uma mistura regioisomérica. A proporção desta mistura, calculada através das integrais, é de 1,5:1.

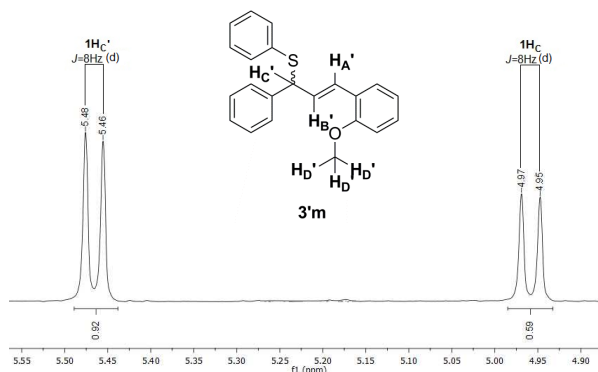


**Figura 22** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) da mistura **3m+3'm**, em  $\text{CDCl}_3$ .

Em campo alto, observa-se a presença de dois singletos com integrais relativas a 3 hidrogênios cada. O singlete com deslocamento químico em 3,73 ppm pode ser atribuído aos 3 hidrogênios  $\text{H}_\text{D}$  do regioisômero **3m**. Em 3,80 ppm o singlete foi atribuído aos 3 hidrogênios  $\text{H}_\text{D}'$  do regioisômero **3'm** que estão mais desblindados devido a conjugação eletrônica com a ligação dupla.

Para melhor visualização e discussão dos dados espectrais serão ampliadas algumas regiões.

Na região compreendida entre 4,90 - 5,55 ppm observa-se a presença de dois dubletos, referentes aos  $\text{H}_\text{C}$  e  $\text{H}_\text{C}'$  benzílicos, um de cada regioisômero (Figura 23). Os sinais apresentam-se como dubletos devido ao acoplamento com o hidrogênio vinílico vizinho, apresentando uma constante de acoplamento de 8 Hz cada. A integração destes sinais para 1 hidrogênio claramente revela uma proporção de 1,5:1 entre os regioisômeros, corroborando a proporção verificada nas metoxilas.

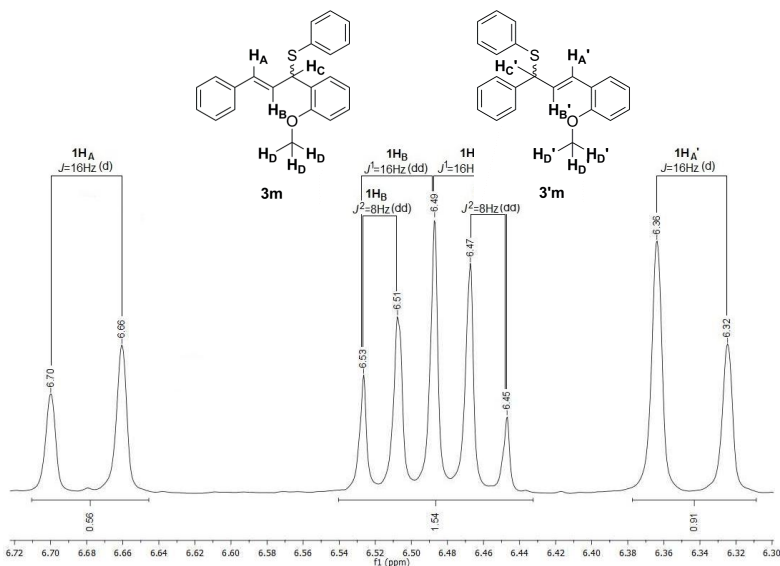


**Figura 23** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da mistura **3m+3'm** (ampliação na região de 4,9 a 5,6 ppm).

Analisando as estruturas de ambos regioisômeros, o hidrogênio **H<sub>c</sub>** do isômero **3m**, deve estar mais blindado que o hidrogênio **H<sub>c'</sub>** do isômero **3'm** devido a presença do grupo metoxila doador conjugado ao sistema estar mais próximo, por isso se encontrando em um campo mais alto. Portanto, o dubleto situado em campo mais alto pode ser atribuído ao hidrogênio **H<sub>c</sub>** do isômero **3j**. O outro dubleto situado em campo mais baixo seria referente ao hidrogênio **H<sub>c'</sub>** do isômero **3'm**.

Desta maneira é possível determinar que a mistura obtida contém uma proporção de 1,5:1 do isômero **3'm** em relação ao isômero **3m**, corroborando a mesma proporção encontrada nas metoxilas.

Na região compreendida entre 6,3 - 6,72 ppm encontram-se os sinais atribuídos aos hidrogênios vinílicos **H<sub>A</sub>**, **H<sub>B</sub>** (regioisômero **3m**) e **H<sub>A'</sub>**, **H<sub>B'</sub>** (regioisômero **3'm**) (Figura 24).

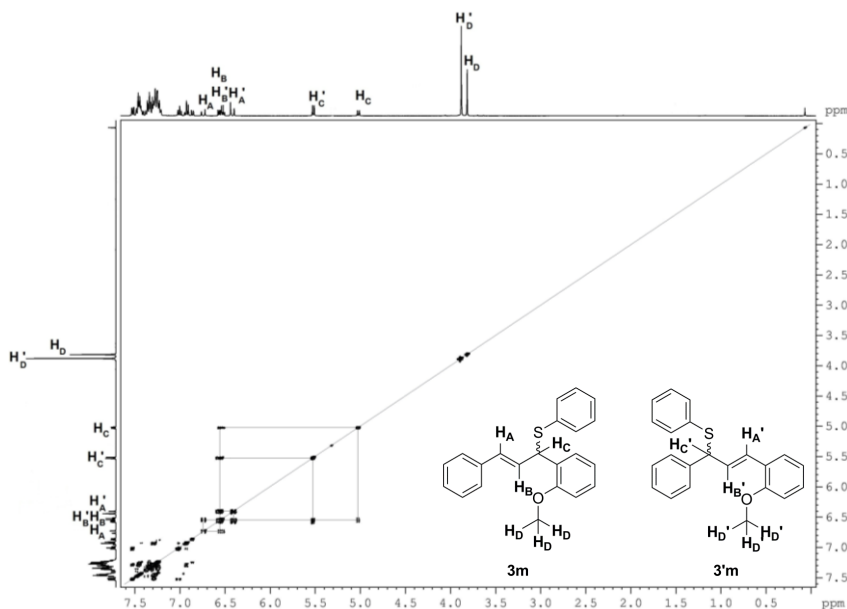


**Figura 24** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da mistura **3m+3'm** (ampliação na região de 6,3 a 6,7 ppm).

Na Figura 24, o hidrogênio  $\text{H}_\text{A}'$  possui um deslocamento de 6,34 ppm e se apresenta na forma de um dubleto com constante de acoplamento de 16 Hz. Já o hidrogênio  $\text{H}_\text{A}$  possui um deslocamento químico de 6,68 ppm e se apresenta também, na forma de um dubleto com constante de acoplamento de 16 Hz. O hidrogênio  $\text{H}_\text{A}'$  encontra-se em campo mais alto, portanto mais blindado provavelmente devido a presença do grupamento metoxila. Esta constante de acoplamento de 16 Hz para ambos os hidrogênios indica que o acoplamento existente entre os hidrogênios  $\text{H}_\text{A}$  e  $\text{H}_\text{B}$  do isômero **3m** bem como,  $\text{H}_\text{A}'$  e  $\text{H}_\text{B}'$  do isômero **3'm** referente a ligação dupla com geometria *trans*. Na região compreendida entre 6,42 - 6,54 ppm encontram-se dois duplos dubletos que estão sobrepostos sendo atribuídos aos hidrogênios  $\text{H}_\text{B}'$  e  $\text{H}_\text{B}$  com as constantes de acoplamento  $J^1 = 16$  Hz e  $J^2 = 8$  Hz. A constante  $J^1 = 16$  Hz indica um acoplamento *trans* do hidrogênio  $\text{H}_\text{B}'$  com o hidrogênio  $\text{H}_\text{A}'$  e a constante  $J^2 = 8$  Hz indica o acoplamento vicinal do hidrogênio  $\text{H}_\text{B}'$  com o hidrogênio  $\text{H}_\text{C}'$  presente no isômero **3'm**. Isto ocorre também com os hidrogênios  $\text{H}_\text{B}$ ,  $\text{H}_\text{A}$  e  $\text{H}_\text{C}$  do isômero **3m**.

Na região compreendida entre 6,77 - 7,47 ppm encontram-se o restante dos hidrogênios totalizando 28 (Figura 22).

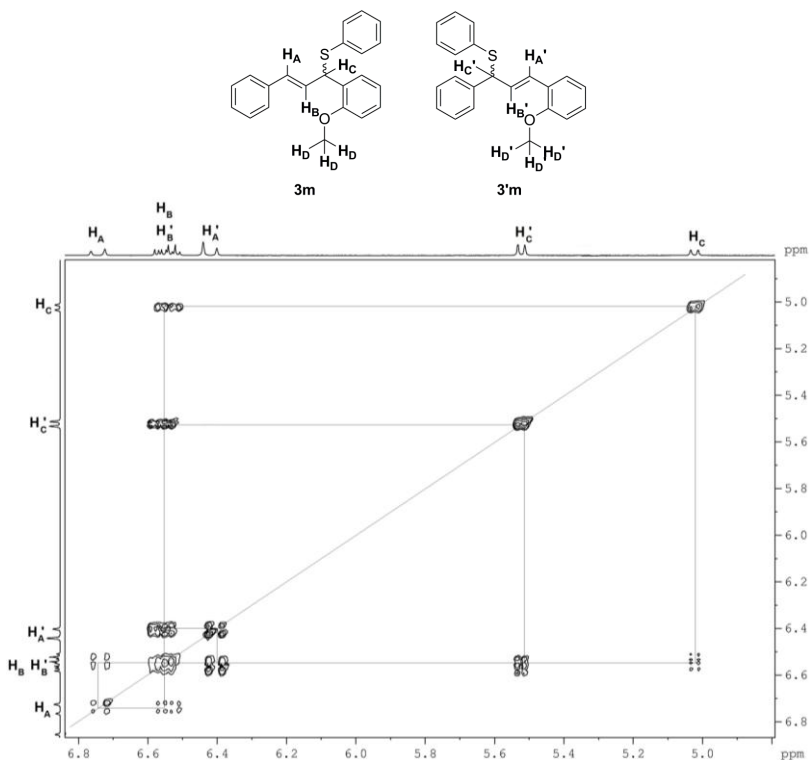
Com o objetivo de confirmar as atribuições feitas no espectro de RMN  $^1\text{H}$ , foi realizado RMN-2D COSY homonuclear  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (Figura 25) onde são observadas as correlações entre os hidrogênios distantes três ligações. Na Figura 25, foram observadas correlações entre os hidrogênios na região de 6,7 a 7,5 ppm, não restando dúvidas que sejam os hidrogênios aromáticos.



**Figura 25** - Espectro de RMN 2D-COSY (400 MHz) da mistura **3m+3'm**, em  $\text{CDCl}_3$ .

Na Figura 26 é apresentada uma ampliação do espectro de RMN-2D COSY na região de 4,5 a 7,6 ppm.





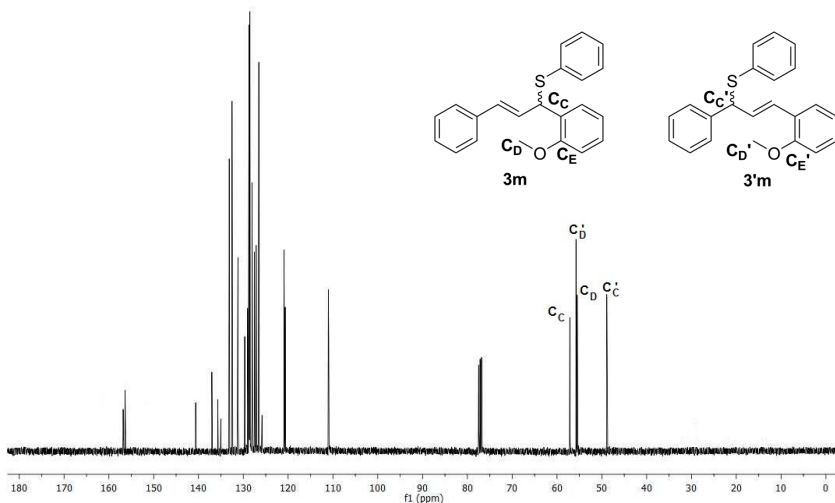
**Figura 26** - Espectro de RMN 2D-COSY da mistura **3m+3'm** (ampliação na região de 4,5 a 6,8 ppm).

Observa-se um sistema de acoplamento que envolve correlações entre o hidrogênio  $H_C$  ligado ao carbono assimétrico e o hidrogênio  $H_B$ , que se apresenta na forma de um duplo dubleto. Vale ressaltar que os sinais dos hidrogênios  $H_B$  e  $H_B'$  estão sobrepostos. O hidrogênio  $H_B$ , além de possuir correlação com o hidrogênio  $H_C$ , também possui correlação com o hidrogênio  $H_A$  que se apresenta na forma de um dubleto em 6,68 ppm. Essas correlações são referentes ao regioisômero **3m** (Figura 26).

O regioisômero **3'm** apresenta um sistema de acoplamento que envolve correlações entre o hidrogênio  $H_C'$  ligado ao carbono assimétrico e o hidrogênio  $H_B'$ , que se apresenta na forma de um duplo dubleto. O hidrogênio  $H_B'$ , além de possuir correlação com o hidrogênio  $H_C'$ , também possui correlação com

o hidrogênio  $H_A'$  que se apresenta na forma de um dubleto em 6,34 ppm (Figura 26).

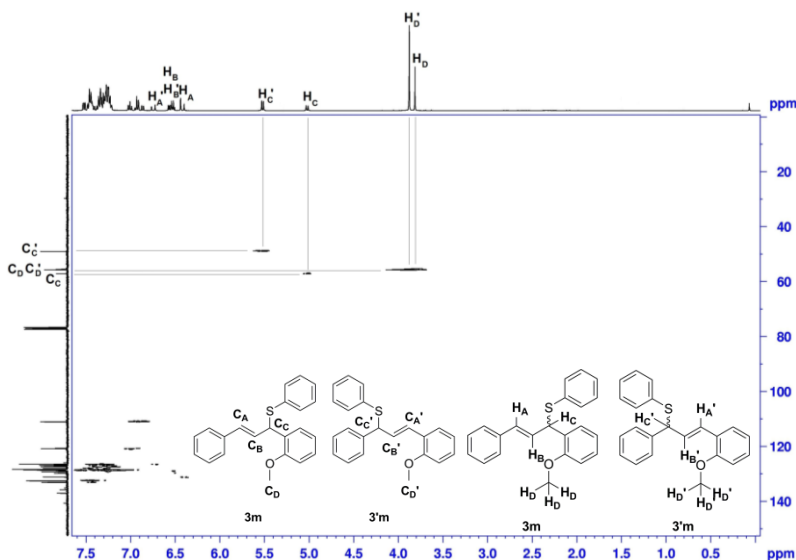
No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , observam-se os sinais referentes aos carbonos da mistura regioisomérica **3m+3'm**, totalizando trinta e cinco sinais (Figura 27).



**Figura 27** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) da mistura **3m+3'm**, em  $\text{CDCl}_3$ .

O sinal com deslocamento químico em 48,89 ppm pode ser atribuído ao carbono quiral denominado  $C_C'$  do regioisômero **3'm**. Nos deslocamentos químicos em 55,50 ppm e 55,76 ppm, encontram-se os sinais que foram atribuídos aos carbonos do grupamento metoxila denominados  $C_D$  e  $C_D'$  dos regioisômeros **3m** e **3'm**, respectivamente. Já o sinal com deslocamento químico em 57,13 ppm foi atribuído ao  $C_C$  do regioisômero **3m**. Nos deslocamentos químicos em 110,94; 111,03; 120,65; 120,91; 125,82; 126,53; 126,62; 127,07; 127,13; 127,40; 127,45; 127,52; 128,05; 128,53; 128,59; 128,69; 128,70; 128,72; 128,75; 128,76; 129,05; 129,68; 131,19; 132,52; 133,14; 135,02; 135,71; 137,02; 140,63 ppm, encontra-se os sinais atribuídos aos carbonos da dupla ligação, bem como os sinais dos carbonos aromáticos. Entre esses sinais, os sinais com baixa intensidade com deslocamentos químicos de 156,38 e 156,82 ppm podem ser atribuídos aos carbonos  $C_E$  e  $C_E'$ .

Considerando corretas as atribuições feitas no espectro de RMN  $^1\text{H}$  e com o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em mãos, foi realizado o RMN-2D Heteronuclear HSQC  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ , que apresenta as correlações carbono-hidrogênio distantes uma ligação, a fim de confirmar as atribuições feitas no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 28). Pode-se evidenciar, através da análise do espectro da Figura 28, a correlação entre o  $\text{C}_\text{C}'$  em 48,89 ppm e o hidrogênio  $\text{H}_\text{C}'$  em 5,47 ppm do regioisômero **3'm**. Observa-se ainda, uma correlação entre o  $\text{C}_\text{C}$  em 57,13 ppm e o hidrogênio  $\text{H}_\text{C}$  em 4,96 ppm do regioisômero **3m**. Estes dados confirmam os sinais dos carbonos quirais presentes em cada regioisômero. Pode-se observar, também, a correlação entre os hidrogênios  $\text{H}_\text{D}$  e  $\text{H}_\text{D}'$  com seus respectivos carbonos  $\text{C}_\text{D}$  e  $\text{C}_\text{D}'$ . No entanto foi impossível determinar as correlações dos hidrênios  $\text{H}_\text{A}$ ,  $\text{H}_\text{A}'$ ,  $\text{H}_\text{B}$  e  $\text{H}_\text{B}'$  entre seus carbonos  $\text{C}_\text{A}$ ,  $\text{C}_\text{A}'$ ,  $\text{C}_\text{B}$  e  $\text{C}_\text{B}'$ , pois os sinais se sobrepõem aos carbonos restantes da molécula.

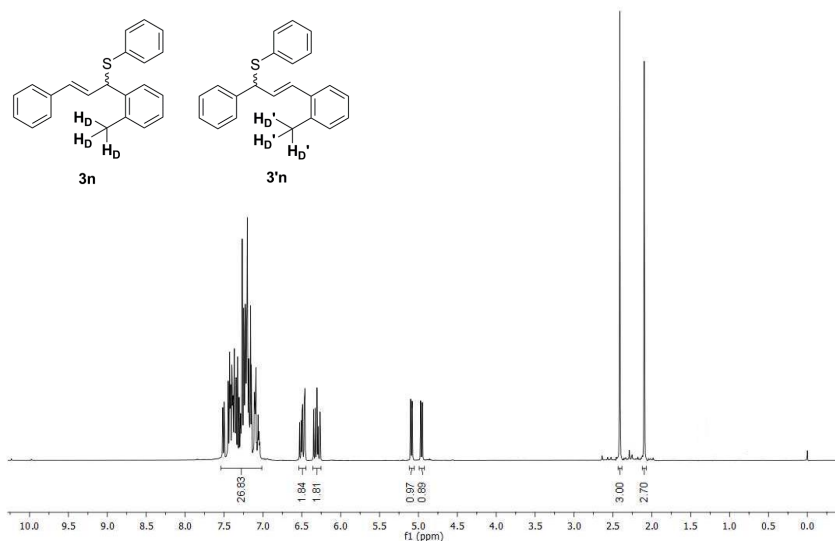


**Figura 28** - Espectro de RMN-2D HSQC (400 MHz) da mistura **3m+3'm**, em  $\text{CDCl}_3$ .

#### 4.3.2 Discussão dos espectros de RMN de $^1\text{H}$ , RMN de $^{13}\text{C}$ , RMN 2D-COSY $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ e RMN HSQC da mistura regioisomérica ( $3\text{n}+3'\text{n}$ )

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 29), podemos observar claramente a obtenção de uma mistura regioisomérica. A proporção desta mistura, calculada através de suas integrais relativas, é aproximadamente 1:1.

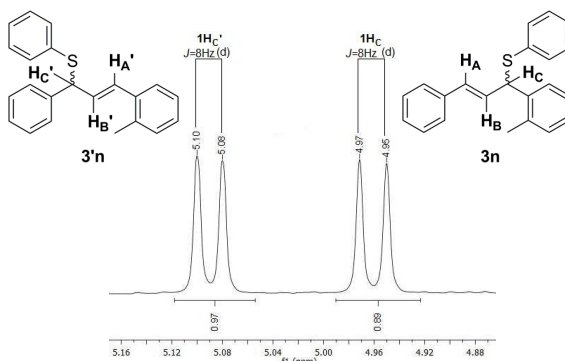
Em campo mais alto, observa-se a presença de dois singletos com integrais relativas a 3 hidrogênios cada. Cada sinal referente ao grupamento metila pertence à um regioisômero. Devido a conjugação eletrônica com a dupla ligação e dispersão da carga eletrônica ao longo do sistema conjugado o singlete mais desblindado em 2,41 ppm, deve ser relativo ao isômero  $3'\text{n}$ , e o singlete com deslocamento químico em 2,10 ppm deve ser referente aos 3 hidrogênios  $\text{H}_\text{D}$  do regioisômero  $3\text{n}$ . A integração de ambos sinais mostra que a mistura  $3\text{n}:3'\text{n}$  encontra-se numa proporção equimolar.



**Figura 29** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) da mistura  $3\text{n}+3'\text{n}$ , em  $\text{CDCl}_3$ .

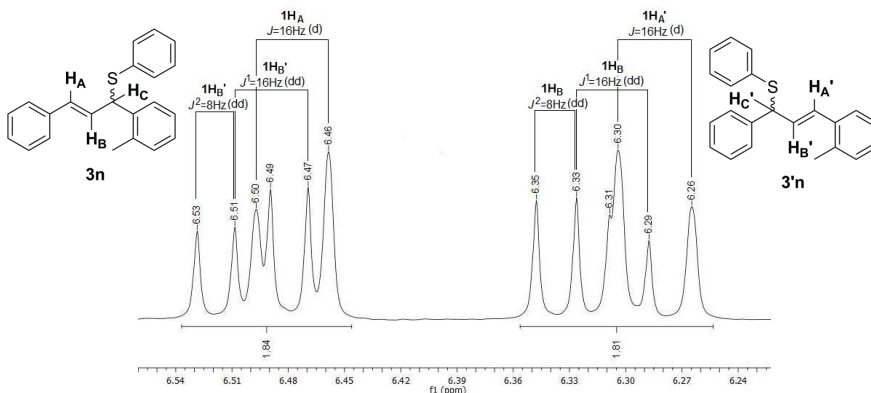
Para melhor visualização e discussão dos dados espectrais serão ampliadas algumas regiões.

Na região compreendida entre 4,8 - 5,1 ppm observa-se a presença de dois dubletos, um de cada regioisômero. Cada dubleto possui uma constante de acoplamento de 8 Hz. Devido à influência do grupamento *orto*-metil, o dubleto situado em 4,96 ppm, campo mais alto, com integral relativa à 1 hidrogênio pode ser atribuído ao hidrogênio **H<sub>c</sub>** do isômero **3n**. O outro dubleto situado em 5,09 ppm, campo mais baixo, com integral relativa 1 hidrogênio seria referente ao hidrogênio **H<sub>c</sub>'** do isômero **3'n** (Figura 30).



**Figura 30** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da mistura **3n+3'n** (ampliação na região de 4,8 a 5,16 ppm).

Na região entre 6,70 - 6,18 ppm encontram-se os sinais referentes aos hidrogênios vinílicos **H<sub>A</sub>**, **H<sub>B</sub>** (regioisômero **3n**) e **H<sub>A</sub>'**, **H<sub>B</sub>'** (regioisômero **3'n**) (Figura 31).

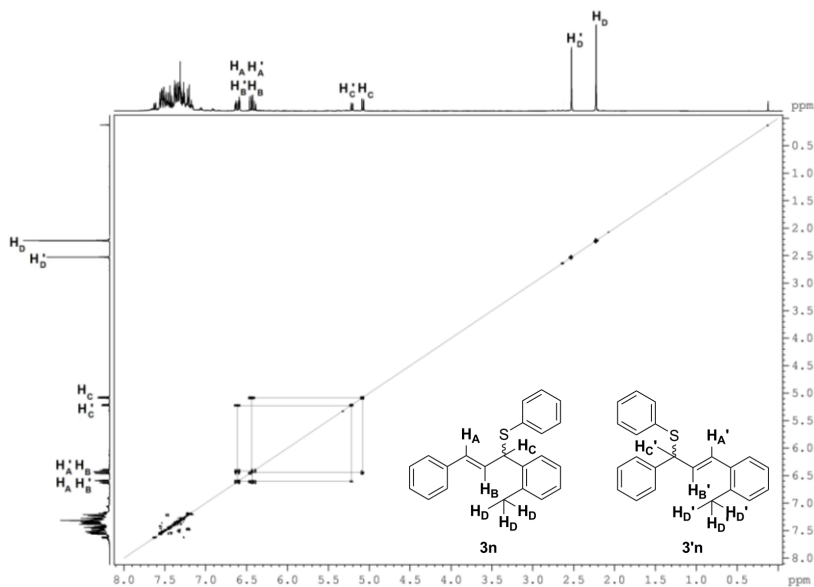


**Figura 31** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da mistura **3n+3'n** (ampliação na região de 6,24 a 6,54 ppm).

Na Figura 31, devido à influência da metila sobre o sistema conjugado, o hidrogênio  $H_A'$  é mais blindado em relação ao  $H_A$  e possui um deslocamento de 6,28 ppm, se apresentando na forma de um dubleto com constante de acoplamento de 16 Hz. Já o hidrogênio  $H_A$  possui um deslocamento químico de 6,48 ppm sendo representado por um dubleto com constante de acoplamento de 16 Hz. Esta constante de acoplamento de 16 Hz para ambos hidrogênios indica que o acoplamento existente entre os hidrogênios  $H_A$  e  $H_B$  do isômero **3n**, bem como  $H_A'$  e  $H_B'$  do isômero **3'n** é referente à ligação dupla com geometria *trans*. Em 6,32 ppm encontra-se um duplo dubleto referente ao hidrogênio  $H_B$  com as constantes de acoplamento  $J^1 = 16$  Hz e  $J^2 = 8$  Hz. A constante  $J^1 = 16$  Hz indica um acoplamento *trans* com o hidrogênio  $H_A$  e a constante  $J^2 = 8$  Hz indica o acoplamento vicinal com o hidrogênio  $H_C$ . Já em 6,5 ppm há um duplo dubleto referente ao hidrogênio  $H'_B$  do regioisômero **3n** com constantes de acoplamento  $J^1 = 16$  Hz e  $J^2 = 8$  Hz. A constante  $J^1 = 16$  Hz indica um acoplamento *trans* com o hidrogênio  $H'_A$  e a constante  $J^2 = 8$  Hz indica o acoplamento com o hidrogênio  $H'_C$  da mesma maneira que ocorre com os hidrogênios do regioisômero **3n**.

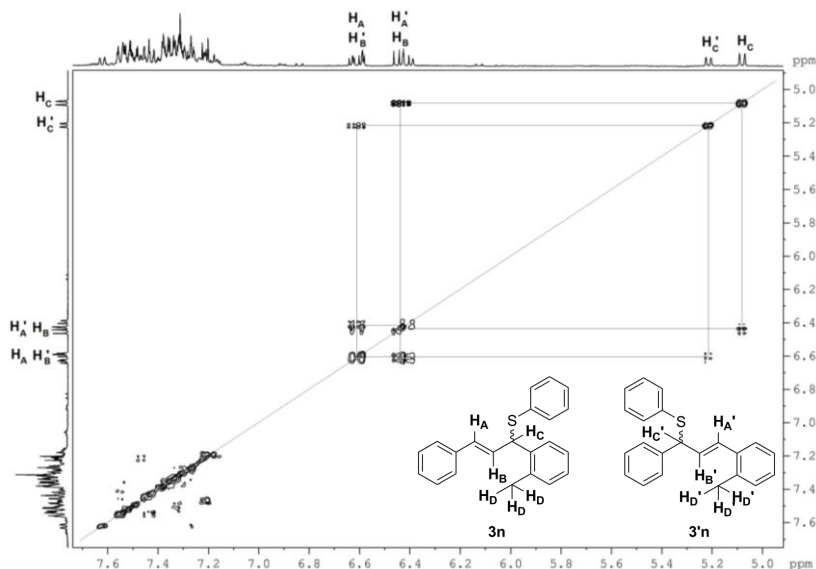
Os sinais na região compreendida entre 7,0 - 7,5 ppm foram atribuídos aos hidrogênios restante, totalizando 28 (Figura 29).

Com o objetivo de confirmar as atribuições feitas no espectro de RMN  $^1H$ , foi realizado RMN-2D COSY homonuclear  $^1H$ - $^1H$  (Figura 32) onde são observadas as correlações entre os hidrogênios distantes três ligações. Na Figura 32, foram observadas correlações entre os hidrogênios na região de 7,0 a 7,6 ppm, não restando dúvidas que sejam os hidrogênios aromáticos.



**Figura 32** - Espectro de RMN 2D-COSY (400 MHz) da mistura **3n+3'n**, em  $\text{CDCl}_3$ .

Para melhor visualização dos sistemas de acoplamento, na Figura 33 é apresentada uma ampliação do espectro de RMN-2D COSY na região de 5,0 a 7,6 ppm.



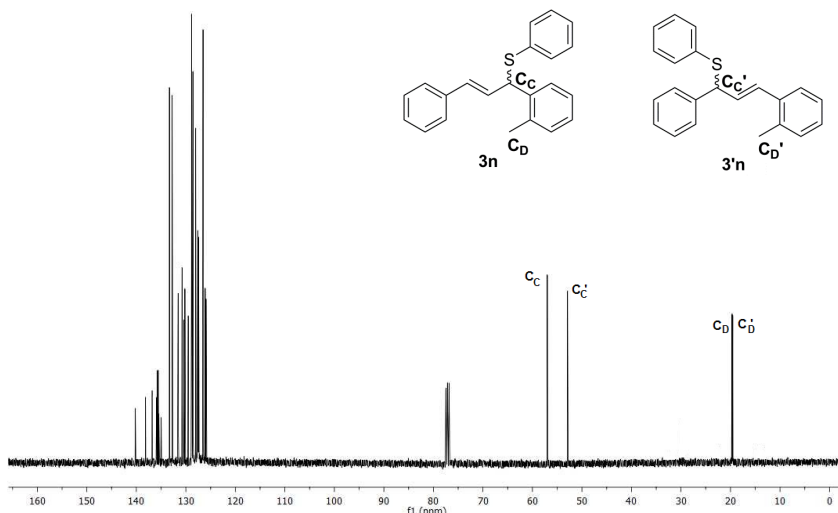
**Figura 33** - Espectro de RMN 2D-COSY da mistura **3n+3'n** (ampliação na região de 5,0 a 7,6 ppm).

Na Figura 33, observa-se um sistema de acoplamento que envolve correlações entre o hidrogênio **H<sub>C</sub>** ligado ao carbono assimétrico e o hidrogênio **H<sub>B</sub>**, que se apresenta na forma de um duplo dubleto. O hidrogênio **H<sub>B</sub>** além de possuir correlação com o hidrogênio **H<sub>C</sub>** também possui correlação com o hidrogênio **H<sub>A</sub>** que se apresenta na forma de um dubleto 6,48 ppm. Essas correlações são referentes ao regioisômero **3n**.

O regioisômero **3'n** apresenta um sistema de acoplamento que envolve correlações entre o hidrogênio **H<sub>C'</sub>** ligado ao carbono assimétrico e o hidrogênio **H<sub>B'</sub>**, que se apresenta na forma de um duplo dubleto. O hidrogênio **H<sub>B'</sub>** além de possuir correlação com o hidrogênio **H<sub>C'</sub>** também possui correlação com o hidrogênio **H<sub>A'</sub>** que se apresenta na forma de um dubleto 6,28 ppm.

No espectro de RMN <sup>13</sup>C, observam-se os sinais referentes aos carbonos da mistura regioisomérica **3n+3'n**, totalizando trinta e cinco sinais (Figura 34).



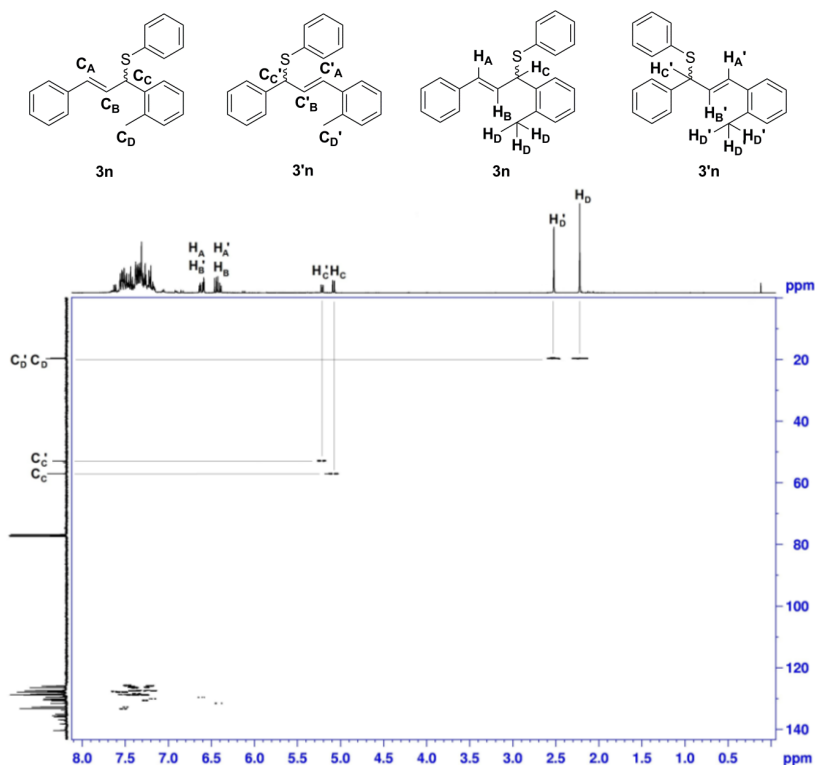


**Figura 34** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) da mistura **3n+3'n**, em  $\text{CDCl}_3$ .

Os sinais com deslocamento químico em 19,54 e 19,68 ppm foram atribuídos aos carbonos metila  $\text{C}_\text{D}$  e  $\text{C}_\text{D}'$  dos regioisômeros **3n** e **3'n**. O sinal com deslocamento químico em 52,92 ppm foi atribuído ao carbono quiral  $\text{C}_\text{C}'$  do regioisômero **3'n**. Já o sinal com deslocamento químico em 57 ppm seria referente ao carbono quiral  $\text{C}_\text{C}$  do regioisômero **3n**. Os deslocamentos químicos em 125,92; 126,10; 126,53; 127,43; 127,45; 127,57; 127,59; 127,60; 127,65; 127,71; 128,02; 128,57; 128,77; 128,82; 128,84; 128,85; 129,52; 130,20; 130,42; 130,76; 131,56; 132,77; 133,32; 134,99; 135,46; 135,58; 135,76; 135,91; 136,81; 138,15 e 140,21 ppm, encontram-se os sinais que corresponderiam aos carbonos da ligação dupla, bem como dos carbonos aromáticos restantes da molécula.

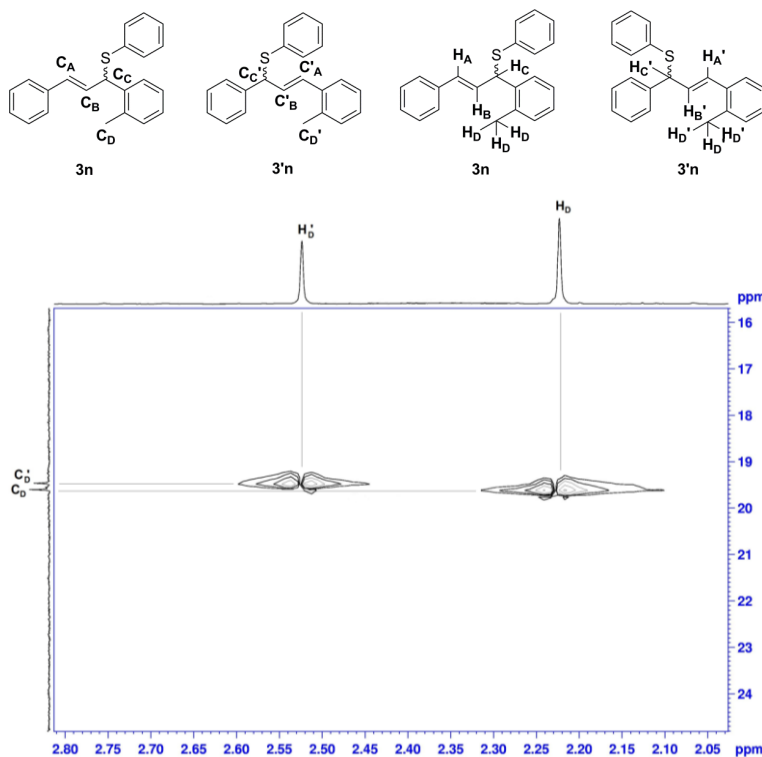
Com as atribuições feitas no espectro de RMN  $^1\text{H}$  e com o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em mãos, foi realizado o RMN-2D Heteronuclear HSQC  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ , que apresenta as correlações carbono-hidrogênio distantes uma ligação, a fim de confirmar as atribuições feitas no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 35). Pode-se evidenciar, através da análise do espectro da Figura 35, a correlação entre o carbono  $\text{C}_\text{C}'$  em 52,92 ppm e o hidrogênio  $\text{H}_\text{C}'$  em 5,09 ppm do regioisômero **3'n** e também, a correlação entre o carbono  $\text{C}_\text{C}$  em 57,00 ppm e o hidrogênio  $\text{H}_\text{C}$  em 4,96 ppm do

regioisômero **3n**. Estes dados confirmam os sinais dos carbonos quirais presentes em cada regioisômero. No entanto foi impossível determinar as correlações dos hidrogênios  $H_A$ ,  $H_A'$ ,  $H_B$  e  $H_B'$  entre seus carbonos  $C_A$ ,  $C_A'$ ,  $C_B$  e  $C_B'$ , pois os sinais se sobrepõem aos carbonos restantes.



**Figura 35** - Espectro de RMN-2D HSQC (400 MHz) da mistura **3n+3'n**, em  $CDCl_3$

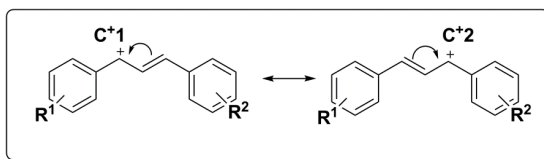
Com o objetivo de melhorar a visualização dos sistemas de acoplamento, na Figura 36 é apresentada uma ampliação do espectro de RMN-2D HSQC entre a região de 2,0 a 2,8 ppm. Na Figura 36, é possível observar a correlação entre o  $C_D$  em 19,54 ppm e o hidrogênio  $H_D$  em 2,10 ppm do regioisômero **3n**, bem como a correlação entre  $C_D'$  em 19,68 ppm e o hidrogênio  $H_D$  em 2,4 ppm.



**Figura 36** - Espectro de RMN HSQC da mistura **3n+3'n** (ampliação na região de 2,05 a 2,8 ppm).

#### 4.3.3 Cálculos Teóricos Computacionais

Com base nos resultados obtidos até então, sugere-se que o mecanismo da reação possa ocorrer por um intermediário conjugado, possivelmente um carbocátion altamente conjugado (Figura 37).



**Figura 37** - Carbocátion formado.

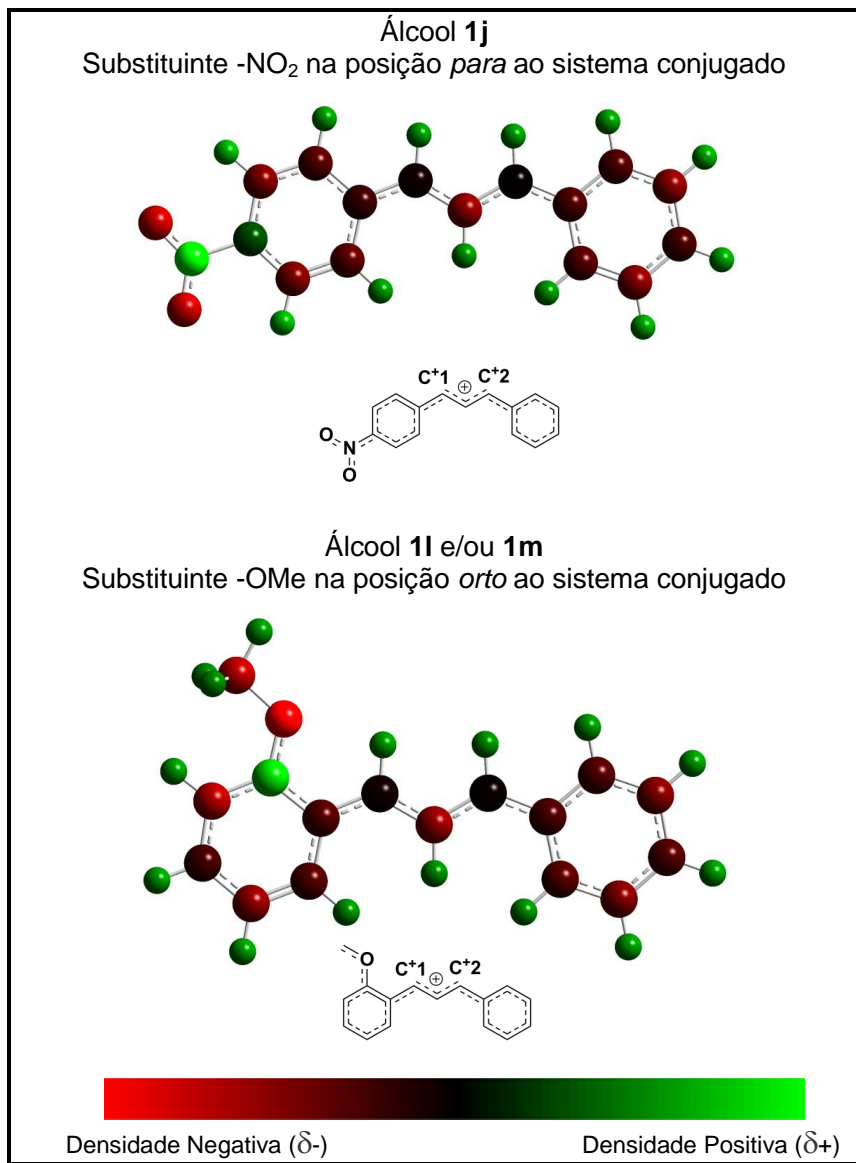
Partindo-se da hipótese de que o mecanismo da reação esteja gerando como intermediário um carbocátion, foi realizado um estudo teórico computacional para os tioéteres alílicos obtidos como mistura regioisomérica, com o objetivo de reforçar as interpretações dos resultados experimentais. Este estudo, baseado em cálculos teóricos, foi efetuado em colaboração com o Grupo de Pesquisa do Professor José Aguilera Faruk, especialmente com o estudante José Ramón Mora.

Para este estudo foi utilizado os programas Gaussian 09 e Gauss View 5.0,<sup>56</sup> sendo os cálculos realizados ao nível da Teoria Funcional de Densidade (DFT) com o conjunto base 6-31+G(d,p). Para a análise da distribuição de carga no carbocátion foram realizados cálculos NBO (Natural Bond Orbital).

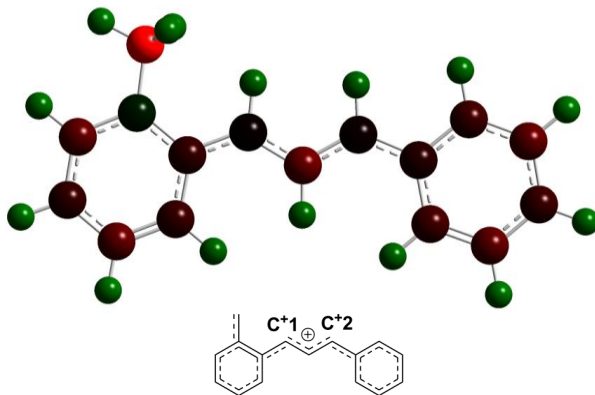
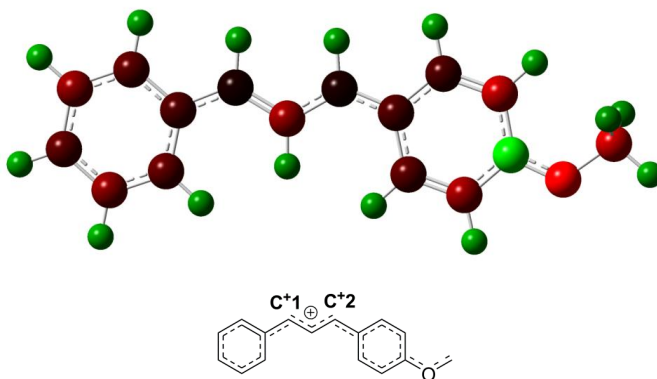
Os resultados desse estudo estão presentes nas Figuras 38 e 39 e na Tabela 10.

Nas Figuras 38 e 39 estão representadas as densidades eletrônicas, através de cores, dos átomos presentes na molécula dos intermediários carbocátions de cada álcool alílico não simétrico, uma vez que no cálculo teórico considerou-se a presença de carbocátion como intermediário da reação. Vale ressaltar que quanto mais próximo da cor verde estiver o átomo na molécula, maior será a carga parcial positiva ( $\delta^+$ ) neste átomo.

Conforme mostra a Figura 38 e 39, os carbonos **C\*1** e **C\*2** de todos os sistemas, independente dos substituintes são os que possuem a maior carga parcial positiva ( $\delta^+$ ), com exceção dos carbonos ligados diretamente aos substituintes retiradores de elétrons. Este dado teórico está de acordo com o resultado experimental, no qual o nucleófilo ataca preferencialmente esses carbonos.



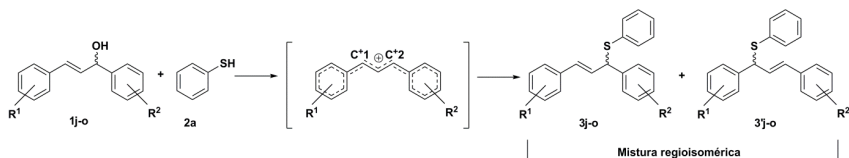
**Figura 38** - Densidades dos intermediários carbocátions dos álcoois **1j**, **1l** e/ou **1m**.

Álcool **1n**Substituinte -Me na posição *orto* ao sistema conjugadoÁlcool **1o**Substituinte -OMe na posição *para* ao sistema conjugadoDensidade Negativa ( $\delta^-$ )Densidade Positiva ( $\delta^+$ )

**Figura 39** - Densidades dos intermediários carbocátions dos álcoois **1n** e **1o**.

A Tabela 10 contém as densidades eletrônicas teoricamente calculadas de cada carbocátion das respectivas moléculas dos álcoois alílicos não simétricos. O sinal negativo presente em cada número significa densidade eletrônica, indicando a presença de elétrons e estes, por sua vez, possuem cargas negativas. Então, quanto maior a densidade eletrônica em um determinado átomo do intermediário carbocátion, menor eletrofilicidade, menor a carga parcial positiva ( $\delta^+$ ).

**Tabela 110** - Densidade eletrônica calculada nos intermediários carbocátions dos álcoois alílicos não simétricos.



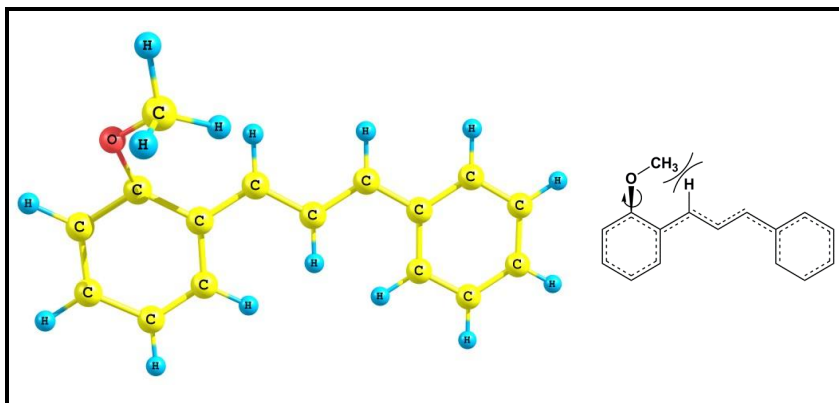
Álcool	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Densidade eletrônica em C <sup>1</sup>	Densidade eletrônica em C <sup>2</sup>	Razão 3j-o/3j'-o
<b>1j</b>	<i>p</i> -NO <sub>2</sub>	H	-0,032	-0,011	1,5/1
<b>1l</b>	<i>o</i> -OMe	H	-0,036	-0,020	1,5/1
<b>1n</b>	H	<i>o</i> -Me	-0,021	-0,035	1/1
<b>1o</b>	H	<i>p</i> -OMe	-0,047	-0,052	1/1

Em todos os intermediários carbocátions, o carbono que obteve a maior densidade eletrônica, o que significa a menor carga parcial positiva ( $\delta^+$ ) foi o que apresentou menor reatividade, logo, menos eletrofílico. Ao contrário, o carbono que possui menor densidade eletrônica é o que possui maior carga parcial positiva ( $\delta^+$ ), logo mais eletrofílico, portanto mais reativo frente a nucleófilos.

Na análise do intermediário do álcool **1j**, o qual possui substituinte -NO<sub>2</sub> na posição *para* ao sistema conjugado (Tabela 10, Entrada 1), o C<sup>1</sup> apresenta uma densidade eletrônica maior que o C<sup>2</sup>, portanto C<sup>2</sup> é mais reativo frente a nucleófilos. Isto confirma a proporção entre os regioisômeros, onde se obteve o regioisômero majoritário **3j** com o ataque nucleofílico em C<sup>2</sup>. Esta previsão teórica está de acordo com os resultados

experimentais obtido, no qual o regioisômero **3j** é o majoritário, devido ao ataque nucleofílico em **C\*2**. Este fato pode estar relacionado com a estabilização em **C\*1** por ressonância, que ameniza o efeito mesomérico do grupo  $\text{-NO}_2$  sobre **C\*1** diminuindo sua reatividade. Em vista disso, em **C\*2** ocorre um aumento na carga parcial positiva ( $\delta^+$ ), pois a densidade de elétrons diminuiu em consequência da estabilização em **C\*1**.

O carbocátion intermediário derivado dos álcoois **1l** e/ou **1m** contendo o substituinte  $\text{-OMe}$  na posição *orto* ao sistema conjugado (Entrada 2) apresenta maior densidade de elétrons no **C\*1** em relação ao **C\*2**. Portanto, frente a nucleófilos **C\*2** é mais reativo que **C\*1**. Esta previsão teórica está de acordo com o resultado experimental obtido, no qual o regioisômero **3l** e/ou **3'm** é majoritário. Neste caso, o resultado pode estar relacionado com o fato do efeito indutivo prevalecer sobre o efeito mesomérico. O substituinte está na posição *orto* e não permanece no mesmo plano do sistema aromático.<sup>57</sup> (Figura 40).



**Figura 40** - Substituinte  $\text{-OMe}$  não planar ao sistema em conjugação.

Outra evidência de que o efeito mesomérico não está prevalecendo, neste caso, é o fato de que a densidade eletrônica nesse carbocátion ser menor quando comparada ao substituinte  $\text{-OMe}$  na posição *para* ao sistema aromático (Tabela 10, Entrada 4). Devido o efeito indutivo exercer maior influência, acaba provocando um aumento na carga parcial positiva em **C\*2** devido



a estabilização por ressonância em **C\*1**; consequentemente **C\*2** seria mais reativo frente ao ataque nucleofílico.

Na análise do intermediário do álcool **1n**, o qual possui o substituinte -Me em posição *orto* ao sistema conjugado (Tabela 10, Entrada 3), a proporção dos regioisômeros na mistura foi de 1:1. Este resultado se deve ao fato de que o grupamento metila é um substituinte que atua fracamente por hiperconjugação e não estaria influenciando com grande intensidade o sistema conjugado, fazendo com que não haja grande diferença na reatividade dos **C\*1** e **C\*2**.

Ao analisar o intermediário carbocátion do álcool **1o**, o qual possui o substituinte -OMe na posição *para* ao sistema conjugado (Entrada 4), observa-se que a densidade de elétrons em **C\*1** e **C\*2** é praticamente a mesma. Pode-se notar que a densidade positiva nesses carbonos é menor se comparada com carbonos dos intermediários carbocátions das outras moléculas. Este fato pode ser atribuído à presença do substituinte -OMe estar em posição *para* ao sistema conjugado prevalecendo o efeito mesomérico. Isto torna **C\*1** e **C\*2** menos reativos frente a nucleófilos, pois a densidade positiva é menor. A baixa reatividade deste carbocátion fez com que a reação necessitasse de um tempo reacional maior (Tabela 8, Entrada 5). A proporção dos regioisômeros foi 1:1, uma vez que a diferença entre as densidades eletrônicas entre **C\*1** e **C\*2** é pequena.

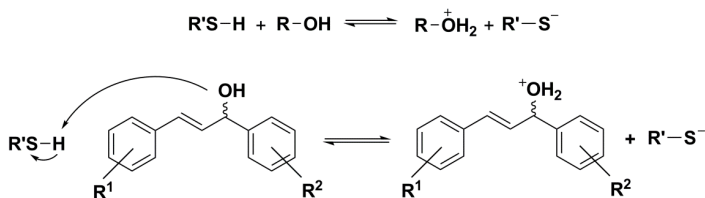
No **ANEXO B**, encontram-se tabelados os valores teóricos calculados para os demais átomos presente no intermediário carbocátion dos álcoois alílicos **1j**, **1l**, **1n** e **1o**, sendo que os valores para o carbocátion referente ao álcool **1l** são os mesmos valores para o álcool **1m**. Já no **ANEXO C**, estão presentes o mapa do potencial eletrostático de cada carbocátion.

#### 4.4 Proposta de mecanismo reacional

Conforme evidências dos dados experimentais é de se supor que, o mecanismo da reação esteja baseado em uma reação ácido-base seguida de uma substituição nucleofílica unimolecular.

A primeira etapa reacional seria uma reação ácido-base entre o álcool (atuando como base) e o tiol (atuando como ácido), onde há a protonação do álcool alílico (Esquema 26).

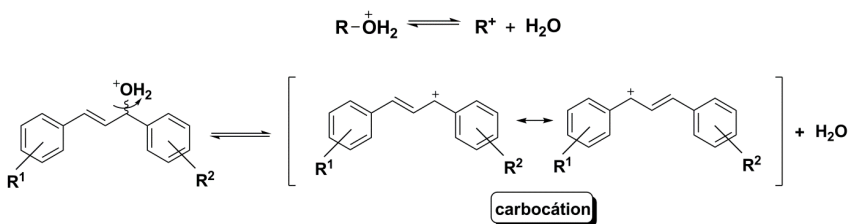
## 1º ETAPA DO MECANISMO



Esquema 26.

A segunda etapa da reação seria a saída do álcool como água e levaria à formação de um carbocátion. Esta seria a etapa lenta, pois está envolvido a quebra de ligação carbono-oxigênio e formação do carbocátion (Esquema 27).

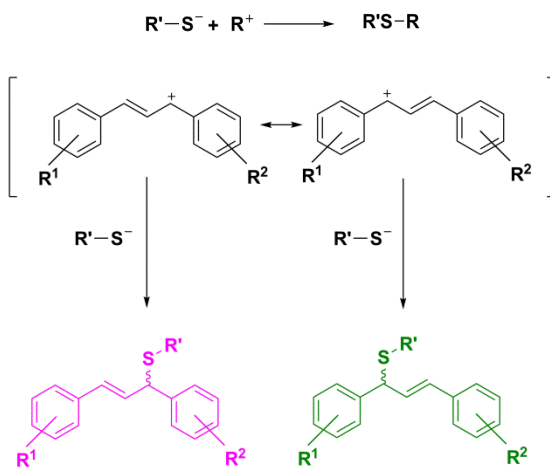
## 2º ETAPA DO MECANISMO



Esquema 27.

Na terceira etapa ocorreria o ataque do nucleófilo tiolato no intermediário carbocátion levando a formação dos tioéteres alílicos regioisoméricos, no caso do carbocátion intermediário ser não simétrico,  $\text{R}^1$  diferente de  $\text{R}^2$  (Esquema 27).

## 3º ETAPA DO MECANISMO



Esquema 27.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Considerando-se os objetivos propostos para o presente trabalho e analisando-se os resultados obtidos, é possível fazer algumas generalizações frente às reações estudadas.

Desenvolveu-se uma nova metodologia para a síntese de tioéteres alílicos a partir de álcoois alílicos e tióis sob irradiação de micro-ondas sem a necessidade da transformação da hidroxila em um bom grupo abandonador. Esta rota sintética levou em consideração princípios da química verde como economia atômica e diminuição de resíduos, pois não houve uso de catalisadores, aditivos e solventes. Além disso, o único subproduto formado foi água.

Realizou-se a variação de diversos álcoois. No entanto, esta metodologia foi específica para determinados álcoois alílicos. Observou-se também, que ao utilizar álcoois não simétricos houve a formação de mistura regioisomérica em diferentes proporções. Baseado neste fato foi proposto explicações para a proporção de cada regioisômero. E, com o intuito de confirmar estas proposições e reforçar esses dados experimentais foi realizado um estudo teórico computacional baseado na densidade eletrônica presente em cada átomo de uma respectiva molécula. Aparentemente os resultados, tanto experimentais quanto teóricos estiveram em acordo.

A caracterização dos produtos foi realizado através de técnicas como RMN de  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , RMN 2D-COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  e RMN HSQC.

Foi proposto um mecanismo para a reação que consiste em uma reação ácido-base seguida de uma substituição nucleofílica unimolecular.

Como futuras perspectivas deste trabalho poderiam ser realizadas variações de nucleófilos, como Se e Te, e eletrófilos, como álcoois propargílicos. Outra sugestão é o uso de ligantes quirais derivados de S, Se e/ou Te para um possível controle do ataque do nucleófilo com o objetivo de aumentar a proporção entre os regioisômeros.

Outras técnicas de análises a fim de obter maior credibilidade no mecanismo proposto poderiam ser realizadas. Como por exemplo, a variação com outros grupos  $\text{R}^1$  e  $\text{R}^2$  nos álcoois alílicos, com o intuito de observar possíveis interações e/ou estabilização do intermediário carbocátion, caso o

mecanismo seja este. Além disso, o uso de álcoois alílicos em excesso enantiomérico poderia ser utilizado para observar se ao final da reação o centro quiral permaneceria definido ou se haveria apenas, a formação da mistura racêmica.

Conforme foi relatado, há evidências que estes compostos possuem propriedades antifúngicas e antitumorais. Então poderia ser realizado, testes para obter informações sobre possíveis propriedades que estes tioéteres alílicos sintetizados poderiam apresentar.

Por último cabe salientar também que os resultados aqui apresentados estão sendo redigidos na forma de um artigo científico.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. (a) KRIEF, A.; HEVESI, L. **Organoselenium Chemistry I**. Springer: Berlin, 1988. (b) Comasseto, J. V. et al. Vinylic Selenides and Tellurides - Preparation, Reactivity and Synthetic Applications. **Synthesis**, n. 4, p. 373-403, 1997. (c) BACK, T. G. **Organoselenium Chemistry: A Practical Approach**. Oxford University Press: Oxford, U.K., 1999.
2. (a) BRAGA, A. L. et al. Catalytic Applications of Chiral Organoselenium Compounds in Asymmetric Synthesis. **Synlett**, n. 10, p. 1453-1622, 2006. (b) BRAGA, A. L. et al. Enantioselective Synthesis Mediated by Catalytic Chiral Organoselenium Compounds. **Current Organic Chemistry**, v.10, n. 15, p 1921-1938, 2006. (c) BRAGA, A. L. et al. Efficient Synthesis of Chiral  $\beta$ -Seleno Amides via Ring-Opening Reaction of 2-Oxazolines and Their Application in the Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation. **Journal Organic Chemistry**, v. 70, n.22, p 9021-9024, 2005. (d) BRAGA, A. L. et al. Synthesis of New Chiral Aliphatic Amino Diselenides and Their Application as Catalysts for the Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes. **Organic Letters**, v. 5, n. 15, p. 2635-2638, 2003. (e) BRAGA, A. L et al. Chiral diselenide ligands for the asymmetric copper-catalyzed conjugate addition of Grignard reagents to enones. **Tetrahedron Letters**, v. 43, n. 41, p. 7329-7331, 2002. (f) BRAGA, A. L. et al. Modular chiral selenium-containing oxazolines: synthesis and application in the palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation. **Tetrahedron**, v. 61, n. 49, p.11664-11671, 2005.
3. (a) CASAS, J. S.; Diroganotin (IV) complexes of pyridoxal thiosemicarbazone; Synthesis, spectroscopic properties and biological activity. **Journal Inorganic Biochemistry**, v. 69, n. 4, p.283-292, 1998. (b) TEITZ, Y et al. Inhibition of human immunodeficiency virus by N-methylsatin- $\beta$ 4'-4'-diethylsemicarbazone and N-allylsatin- $\beta$ 4'-4'-diallylsemicarbazone. **Antiviral Research**, v. 24, n. 4, p. 305-314, 1994.
4. KANDA, Y et al. Synthesis and antitumor activity of novel thiolester derivatives of Leinamycin. **Journal of Medical Chemistry**, v. 42, n. 2, p. 305-314, 1994.
5. COHEN, M. J.; BRAUN, L. **Herbs & natural supplements: an evidence-based guide**. Marrickville. New South Wales: Elsevier Australia, 2007.

6. MARCHINI, S; OLIVEIRA, J. E. D. **Ciências Nutricionais**. Brasil: Saraiva, 2000.
7. (a) METZNER, P.; THUILLIER, A. **Sulfur Reagents in Organic Synthesis**. London, UK: Academic Press, 1994. p.75. (b) EVANS, D. A.; ANDREWS, G. C. Allylic sulfoxides. Useful intermediates in organic synthesis. **Accounts of Chemical Research**, v. 7, n.5, p. 147-155, 1974.
8. (a) DAVIS, BENJAMIN G, et al. Allyl sulfides are privileged substrates in aqueous cross-metathesis: Application to site-selective protein modification. **Journal of the American Chemical Society**. v. 130, n. 30, p. 9642-9643, 2008. (b) MARCINIEC, B.; CHADYNIK, D.; KROMPIEC S. Ruthenium catalyzed cross-metathesis versus silylative coupling of vinyl and allyl sulfides with vinylsilanes. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 224, p. 111-116, 2004.
9. (a) MCMILLEN, DOUGLAS W., et al. Asymmetric copper-catalyzed [2,3]-sigmatropic rearrangements of alkyl- and aryl-substituted allyl sulfides. **The Journal of Organic Chemistry**. v. 65, n. 8, p. 2532-2536, 2000. (b) KATSUKI, TSUTOMU; MURAKAMI, MASAKAZU. Chiral (OC)Ru(salen)-catalyzed tandem sulfimination and [2,3]sigmatropic rearrangement: asymmetric C-N bond formation. **Tetrahedron Letters**, v. 43, n. 21, p. 3947-3949, 2002.
10. (a) SURH, YOUNG-JOON, et al. Chemopreventive effects of 2-(allylthio)pyrazine on hepatic lesion, mutagenesis and tumorigenesis induced by vinyl carbamate or vinyl carbamate epoxide. **Carcinogenesis**, v. 19, n. 7, p. 1263-1267, 1998. (b) DASHWOOD, RODERICK H., et al. Allyl mercaptan, a garlic-derived organosulfur compound, inhibits histone deacetylase and enhances sp3 binding on the P21WAF1 promoter. **Carcinogenesis**, v. 29, n. 9, p. 1816-1824, 2008.
11. STEPHEN R. DAVIS. An overview of the antifungal properties of allicin and its breakdown products: the possibility of a safe and effective antifungal prophylactic. **Mycoses**, v 48, p. 95-100, 2005.
12. (a) TROST, B. M.; VAN VRANKEN, D. L. Asymmetric Transition Metal-Catalyzed Allylic Alkylations. **Chemical Reviews**, v. 96, n.1, p. 395-422, 1996. (b) JOHANNSEN, M.; JØRGENSEN, K. A. **Allylic Amination**. Chemical Reviews. v. 98, n. 4, p. 1689-1708, 1998. (c) TROST, B. M.; VAN VRANKEN, D. L. Asymmetric Transition Metal-Catalyzed Allylic Alkylations. **Chemical Reviews**, v. 96, n. 1, p. 395-422.

13. (a) KANEMASA, S.; ODERAOTOSHI, Y.; WADA, E. Asymmetric Conjugate Addition of Thiols to a 3-(2-Alkenoyl)-2-oxazolidinone Catalyzed by the DBFOX/Ph Aqua Complex of Nickel(II) Perchlorate. **Journal of the American Chemical Society**, v. 121, n. 37, p. 8675-8676, 1999. (b) EMORI, E.; ARAI, T.; SASAI, H.; SHIBASAKI, M. A Catalytic Michael Addition of Thiols to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds: Asymmetric Michael Additions and Asymmetric Protonations. **Journal of the American Chemical Society**, v. 120, n. 16, p. 4043-4044, 1998.
14. (a) TROST, B. M.; SCANLAN, T. S. Synthesis of allyl sulfides via a palladium mediated allylation. **Tetrahedron Letters**, v. 27, n.35, p. 4141-4144, 1986. (b) GAIS, H.-J. et al. Highly Selective Palladium Catalyzed Kinetic Resolution and Enantioselective Substitution of Racemic Allylic Carbonates with Sulfur Nucleophiles: Asymmetric Synthesis of Allylic Sulfides, Allylic Sulfones, and Allylic Alcohols. **Chemistry a European Journal**, V. 9, N. 17, P. 4202-4221, 2003.
15. VEIROS, L. F. et al. Fast Ruthenium-Catalysed Allylation of Thiols by Using Allyl Alcohols as Substrates. **Chemistry a European Journal**, v. 15, n. 26, p. 6468-6477, 2009.
16. CHAN, PHILIP WAI HONG et al. Gold- and silver-catalyzed allylic alkylation of 1,3-dicarbonyl compounds with allylic alcohols. **Tetrahedron**, v. 65, n. 9, p.1833-1838, 2009.
17. MITSUDO, T-A; KONDO, T. Metal-Catalyzed Carbon-Sulfur Bond Formation. **Chemical Reviews**, v.100, n. 8, p. 3205-3220, 2000.
18. KLAYMAN, D.L.; GÜNTHER, W. H. **Organic Selenium compounds: Their chemistry and biology**. Wiley-Interscience, New York, 1973.
19. (a) BACK, T. G.; **Organoselenium Chemistry: A pratical approach**. New York: Oxford University Press, 1999. (b) SILVEIRA, C. C.; LARGHI, E. L. Selenium Stabilized Carbenium Ions on Organic Synthesis. **Journal Brazilian Chemical Society**, v.9, n 4, p.327-340,1998.
20. KHARASCH, N.; MEYERS, C.Y. **Organic Sulphur Compounds**. New York: Pergamon Press, 1966, v 2.
21. (a) CARRUTERS, W. **Some Modern Methods of Organic Synthesis**. 2th. New York: Cambridge, University Press, 1978. (b) STREITWIESER, ANDREW JR.; WILLIAMS, JAMES E. JR. AB initio SCF-MO calculations of thiomethyl anion. Polarization in stabilization of carbanions. **Journal American Chemical Society**. v. 97, n. 1, p. 191-192, 1975. (c) COATES, ROBERT M.; PIGOTT H. DALE;



- OLLINGER, JANET. Alkylation and reduction-alkylation of  $\alpha$ -phenylthio ketones and aldehydes. **Tetrahedron Letters**, v. 15, n. 45, p. 3955-3958, 1974.
22. (a) METZNER, P.; THUILLIER, A. In **Sulfur Reagents in Organic Synthesis**. Londos: Academic Press, 1994. p.75. (b) GROBEL, B.-T.; SEEBACH, D. Umpolung of the Reactivity of Carbonyl Compounds Through Sulfur-Containing Reagents. **Synthesis**, n. 6, p. 357-402, 1977. (c) EVANS, DAVID A.; ANDREWS, GLENN C. Allylic sulfoxides: Useful intermediates in organic synthesis. **Accounts of Chemical Research**, v.7, n.5, p.147-155, 1974.
23. KONDO, TERUYUKI; MITSUDO, TAKE-AKI. Metal-catalyzed carbon-sulfur bond formation. **Chemical Reviews**, v. 100, n. 8, p. 3205-3220, 2000.
24. (a) MAYR, HERBERT; WESTERMAIER, MARTIN. Electrophilic Allylations and Benzylations of Indoles in Neutral Aqueous or Alcoholic Solutions. **Organic Letters**, v.8, n. 21, 4791-4794, 2006; (b) LU, XIYAN; LEI, AIWEN. A Facile Highly Regio- and Stereoselective Preparation of *N*-Tosyl Allylic Amines from Allylic Alcohols and Tosyl Isocyanate via Palladium(II)-Catalyzed Aminopalladation- $\beta$ -Heteroatom Elimination. **Organic Letters**, v. 2, n. 15, p. 2357-2360, 2000; (c) HELMCHEN, G. et al. Iridium-catalysed asymmetric allylic substitutions. **Chemical Communication**, v. 43, n. 7, p. 675-691, 2007; (d) DIETER, R. KARL; GORE, VINAYAK K; CHEN, NINGYI. Regio- and Enantioselective Control in the Reactions of  $\alpha$ -(*N*-Carbamoyl)alkylcuprates with Allylic Phosphates. **Organic Letters**, v. 6, n. 5, p. 763-766, 2004; (e) KONNO, T. et al. The fluorine-containing  $\pi$ -allylmatal complex. The transition metal-catalyzed allylic substitution reaction of fluorinated allyl mesylates with various carbon nucleophiles. **Organic Biomolecular Chemistry**, v. 2, n. 1, p. 93-98, 2004.
25. (a) TAKEDA, T. et al. Nickel (0) Triethyl Phosphite Complex-Catalyzed Allylic Substitution with Retention of Regio- and Stereochemistry. **Organic Letters**, v. 9, n. 22, p. 4603-4606, 2007.(b) CAO, HONG; XIAO, WEN-JING; ALPER, HOWARD. Double Carbonylation Reactions of Enynols and Thiols to Form Thioester Substituted 6-Membered Ring Lactones. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 348, n. 14, p. 1807-1812, 2006. (c) SALVATORE, RALPH NICHOLAS et al. A mild and highly convenient chemoselective alkylation of thiols using  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ -TBAI.

- Tetrahedron Letters**, v. 46, n. 41, p. 8931-8935, 2005. (d) RANU, BRINDABAN C; JANA, RANJAN. Ionic Liquid as Catalyst and Reaction Medium: A Simple, Convenient and Green Procedure for the Synthesis of Thioethers, Thioesters and Dithianes using an Inexpensive Ionic Liquid, [pmlm]Br. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 347, n. 14, p. 1811-1818, 2005. (e) GAIS, HANS-JOACHIM et al. Highly Selective Palladium Catalyzed Kinetic Resolution and Enantioselective Substitution of Racemic Allylic Carbonates with Sulfur Nucleophiles: Asymmetric Synthesis of Allylic Sulfides, Allylic Sulfones, and Allylic Alcohols. **Chemistry a European Journal**, v. 9, n. 17, p. 4202-4221, 2003. (f) MITSUDO, TAKE-AKI et al. First Ruthenium-Catalyzed Allylation of Thiols Enables the General Synthesis of Allylic Sulfides. **Journal American Chemical Society**, v. 121, n. 37, p. 8657-8658, 1999. (g) ULF, BREMBERG et al. Rapid and Stereoselective C-C, C-O, C-N and C-S Couplings via Microwave Accelerated Palladium-Catalyzed Allylic Substitutions. **Synthesis**, n. 7, p. 1004-1008, 2000.
26. (a) CLAYDEN, JONATHAN et al. **Organic Chemistry**. 1<sup>o</sup> ed. New York, OXFORD, 2001. (b) CAREY, FRANCIS A.; SUNDBERG, RICHARD J. **Advanced Organic Chemistry - Part A**. 4<sup>o</sup> ed. New York: Springer, 2000.
27. K. C. NICOLAOU, K. C.; BULGER, PAUL G.; SARLAH, DAVID. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions in total synthesis. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 44, n. 29, p. 4442-4489, 2005.
28. TSUJI, J., et al. Organic syntheses by means of noble metal compounds XVII. Reaction of  $\pi$ -allylpalladium chloride with nucleophiles. **Tetrahedron Letters**, v. 6, n. 49, p. 4387-4388, 1965.
29. (a) TROST, BARRY M; FULLERTON TERRY J. New synthetic reactions Allylic alkylation. **Journal American Chemical Society**, v. 95, n. 1, p. 292-294, 1973. (b) TROST, BARRY. M. Asymmetric Allylic Alkylation, an Enabling Methodology. **Journal Organic Chemistry**, v. 69, n. 18, p. 5813-5837, 2004.
30. OVERMAN, LARRY E.; KNIGHT, STEVEN D.; PAIRAUDEAU, GARRY. Enantioselective total synthesis of (-)-strychnine. **Journal American Chemical Society**, v. 115, n. 20, p. 9293-9294, 1993.
31. LU, XIYAN; LEI, AIWEN. A facile highly regio- and stereoselective preparation of *N*-tosyl allylic amines from allylic alcohols and tosyl isocyanate via palladium(II)-catalyzed aminopalladation- $\beta$ -heteroatom elimination. **Organic Letters**, v. 2, n. 15, p. 2357-2360, 2000.

32. SHINOKUBO, HIROSHI; OSHIMA, KOICHIRO; KINOSHITA, HIDENORI. Water enables direct use of allyl alcohol for Tsuji-Trost Reaction without activators. **Organic Letters**, v. 6, n. 22, p. 4085-4088, 2004.
33. SANZ, ROBERTO, et al. Brønsted acid-catalyzed nucleophilic substitution of alcohols. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 348, n. 14, p. 1841-1845, 2006.
34. ISHII, K. et al. Secondary Benzylolation Using Benzyl Alcohols Catalyzed by Lanthanoid, Scandium, and Hafnium Triflate. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 68, n. 24, p. 9340-9347, 2003.
35. CHAN, PHILIP WAI HONG et al. Iodine-catalyzed allylation of 1,3-dicarbonyl compounds with allylic alcohols at room temperature. **Tetrahedron Letters**, v. 49, n. 1, p. 122–126, 2008.
36. CHAN, PHILIP WAI HONG et al. Iodine-catalyzed allylic alkylation of sulfonamides and carbamates with allylic alcohols at room temperature. **Tetrahedron Letters**, v. 49, n. 16, p. 2620-2624, 2008.
37. CHAN, PHILIP WAI HONG; ZHANG, XIAOXIANG; RAO, WEIDONG. Iodine-Catalyzed Allylic Alkylation of Thiols with Allylic Alcohols. **Synlett**, n. 14, 2204–2208, 2008.
38. CHAN, PHILIP WAI HONG et al. Gold- and silver-catalyzed allylic alkylation of 1,3-dicarbonyl compounds with allylic alcohols. **Tetrahedron**, v. 65, n. 9, p.1833-1838, 2009.
39. (a) CAMPAGNE, JEAN-MARC; GEORGY, MARIE; BOUCARD, VALÉRIE. Gold(III)-Catalyzed Nucleophilic Substitution of Propargylic Alcohols. **Journal American Chemical Society**, v. 127, n. 41, 14180-14181, 2005. (b) LI, CHAO-JUN et al. Gold- and Silver-Catalyzed Highly Regioselective Addition of Active Methylenes to Dienes, Triene, and Cyclic Enol Ethers. **Organic Letters**, v. 7, n. 4, p. 673-675, 2005.
40. SARKAR, AMITABHA; GHOSH, RAJU. Palladium-Catalyzed Amination of Allyl Alcohols. **Journal of Organic Chemistry**, v. 76, n. 20, p. 8508-8512, 2011.
41. MASHIMA, KAZUSHI et al. Platinum-Catalyzed Direct Amination of Allylic Alcohols with Aqueous Ammonia: Selective Synthesis of Primary Allylamines. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 51, n. 1, p. 150-154, 2012.
42. Zhu, Chengjian et al. An Efficient Molybdenum(VI)-Catalyzed Direct Substitution of Allylic Alcohols with Nitrogen, Oxygen, and Carbon Nucleophiles. **European Journal of Organic Chemistry**, n. 5, p. 666–672, 2009.

43. LIDSTRÖM, PELLE et al. Microwave assisted organic synthesis – a review. **Tetrahedron**, v. 57, n. 45, p. 9225-9283, 2001.
44. STONE-ELANDER, SHARON et al. Microwave-enhanced radiochemistry. **Chemical Society Reviews**, v. 29, n. 4, p. 239-249, 2000.
45. MASHIMA, KAZUSHI et al. Platinum-Catalyzed Direct Amination of Allylic Alcohols under Mild Conditions: Ligand and Microwave Effects, Substrate Scope, and Mechanistic Study. **Journal of the American Chemical Society**, v. 131, n. 40, p. 14317-14328, 2009.
46. SANSEVERINO, ANTONIO MANZOLILLO. Síntese Orgânica Limpa. **Química Nova**, v. 23, n. 1, p. 102-107, 2000.
47. (a) TODA, FUMIO. Solid State Organic Chemistry: Efficient Reactions, Remarkable Yields, and Stereoselectivity. **Accounts of Chemical Research**, v. 28, n. 12, p. 480-486, 1995. (b) SINGH, NAKSHATRA B.; SINGH, RAMJ; SINGH, NARENDRA P. Organic solid state reactivity. **Tetrahedron**, v. 50, n. 22, p. 6441-6493, 1994.
48. YAMAMOTO, YOSHINORI; PATIL, NITIN T. Direct allylic substitution of allyl alcohols by carbon pronucleophiles in the presence of a palladium/carboxylic acid catalyst under neat conditions. **Tetrahedron Letters**, v. 45, n. 15, p. 3101-3103, 2004.
49. VARMA, RAJENDER S.; KUMAR, DALIP. Microwave-Accelerated Solvent-Free Synthesis of Thioketones, Thiolactones, Thioamides, Thionoesters, and Thioflavonoids. **Organic Letters**, v. 1, n. 5, p. 697-700, 1999.
50. LENARDÃO, EDER J. et al. Addition of chalcogenolate anions to terminal alkynes using microwave and solvent-free conditions: easy access to bis-organochalcogen alkenes. **Tetrahedron Letters**, v. 47, n. 6, p. 935-938, 2006.
51. BOLM, CARSTEN et al. Microwave-assisted solvent- and ligand-free copper-catalysed cross-coupling between halopyridines and nitrogen nucleophiles. **Green Chemistry**, v. 13, p. 42-45, 2011.
52. QU, GUI-RONG et al. Microwave irradiated C6-functionalization of 6-chloropurine nucleosides with various mild nucleophiles under solvent-free conditions. **Green Chemistry**, v. 12, p. 2131-2134, 2010.
53. WILLIAMS, JONATHAN M. J. et al. Borrowing Hydrogen Methodology for Amine Synthesis under Solvent-Free Microwave Conditions. **Journal Organic Chemistry**, v. 76, n. 7, p. 2328-2331, 2011.
54. BRAGA A, L. et al. Synthesis of selenol esters from diorganyl diselenides and acyl chlorides under solvent-free conditions and

microwave irradiation. **Green Chemistry**.

DOI: 10.1039/C1GC16243H, 2012.

55. PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. **Purification of Laboratory Chemicals**, 4th ed. New York: Pergamon Press, 1996.

56. Gaussian 09, Revision A.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

57. VIVARELLI, P; FOLLI, U.; MARCACCIOLI S. Mesomeric Dipole Moments. Part 6. Steric Inhibition of Conjugation in 2,4,6-Tri-methyl phenyl Derivatives. **Journal of the Chemical Society. Perkin Transactions 2**, n. 6, p.757-760, 1983. MARCH, J.; SMITH, M. B. **March's Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms, and Structure**. 6th ed. New York: Wiley-Interscience, P. 48, 2007.